

**UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD**  
**. LYON - MEDECINE .**  
**U. E. R. ALEXIS-CARREL**

---

ANNEE 1978 - N° 457

# **CONTRIBUTION A L'ETUDE DU ROLE DE LA SOMATOMEDINE DANS LA CROISSANCE**

**REFLEXIONS A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS CONSTITUANT 4 TYPES  
PHYSIOPATHOLOGIQUES DISTINCTS DE RETARD DE CROISSANCE  
( NANISME HYPOPHYSAIRE EXCEPTÉ )**

## **THESE**

**présentée**

**à l'Université Claude-Bernard-Lyon  
et soutenue publiquement le 6 Novembre 1978  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
par**

**Pierre CHATELAIN**

**Interne des Hôpitaux de Lyon**

**né le 15 Octobre 1947**

**a BAR-LE-DUC (Meuse)**





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554223\\_0030](https://archive.org/details/IA41554223_0030)













UNIVERSITE CLAUDE BERNARD  
=====

Président de l'Université - Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président - Professeur E. ELBAZ

Secrétaire Général - M. J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT & DE RECHERCHE & LEUR DIRECTEUR

ALEXIS CARREL - Professeur R. MORNEX

GRANGE-BLANCHE - Docteur B. SALLE (Maître de Conférences Agrégé)

LYON-NORD - Docteur NEIDHARDT J. P. (Maître de Conférences Agrégé)

SUD-OUEST - Professeur J. NORMAND

BIOLOGIE HUMAINE - Docteur REVILLARD (Maître de Conférences Agrégé)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Dr A. MORGON (Maître de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur C. A. BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Docteur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE & SPORTIVE - M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - Professeur E. COMBET

PHYSIQUE - Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE - Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Mlle le Professeur J. F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE no 1 - Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE no 2 - Pr. GALLET-Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE - M. Guy MONNET - Astronome Adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur M. GUSAKOW

U.E.R. DE MECANIQUE - Professeur G. COMTE-BELLIOT





RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT DE LA

FACULTE ALEXIS CARREL

-----

1er CYCLE :

Anatomie : M. le Professeur BOUCHET Alain

Biologie : M. le Professeur GIROD Christian

Chimie-Biochimie : M. le Docteur NOFRE, Maître de Conférences Agrégé

Histologie-Embryologie-Cytogénétique : M. le Professeur GIROD Christian

Mathématiques-Statistiques : M. le Professeur SITE Jean

Physiologie : M. le Docteur PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé  
M. le Docteur SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé

Physique-Biochimie : M. le Professeur BERGER Michel

Psychologie Médicale : M. le Professeur GUYOTAT Jean

Sciences Sociales et Economie Médicale : M. le Professeur ROCHE Louis

2ème CYCLE :

Anatomie Pathologique : M. le Professeur TOMMASI Michel

M. le Docteur LOIRE R., Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie : M. le Professeur FLEURETTE Jean

Cardiologie : M. le Professeur GONIN André

M. le Professeur DELAHAYE Jean-Pierre

Chirurgie Cardiaque : M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie Digestive : M. le Professeur MAILLET Paul

Chirurgie Infantile : M. le Docteur DAUDET, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Osseuse-Orthopédique : M. le Professeur DE MOURGUES Georges

M. le Dr DAUDET J. Maître de Conf. Agrégé

Dermatologie : M. le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie : M. le Docteur BERTHEZENE F., Maître de Conférences Agrégé

Gastro-Entérologie : M. le Docteur DESCOS Louis, Maître de Conférences Agrégé

Génétique Générale : M. le Professeur HERMIER Michel

Gynécologie : M. le Professeur ROCHET Yves

M. le Docteur BREMOND Alain, Maître de Conférences Agrégé





Hygiène : M. le Docteur MONIER J.Cl., Maître de Conférences Agrégé

Maladies infectieuses : M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de Grâce

Maladies du Sang : M. le Professeur REVOL Louis

Médecine Expérimentale : M. le Professeur MORNEX René

Médecine Légale : M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du Travail : M. le Professeur BOURRET Jacques

Néphrologie : M. le Professeur FRANCOIS Bernard

Neuro-Chirurgie : M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conf. Agrégé  
M. le Docteur DERUTY Robert, Maître de Conférences Agrégé

Neurologie : M. le Professeur DEVIC Michel  
M. le Docteur TROUILLAS Paul, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique : M. le Professeur AGRMIER René

Ophthalmologie : M. le Professeur PAUPERT-RAVAULT Maurice

Oto-Rhino-Laryngologie : M. le Professeur MARTIN Henri

Parasitologie : Mlle le Docteur BATTESTI M.R., Chef de Travaux

Pédiatrie : M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie : M. le Docteur EVREUX J.Cl., Maître de Conférences Agrégé

Pneumo-Phtisiologie : M. le Professeur TOURAINE Roger  
M. le Docteur BERNARD J.P, Maître de Conf. Agrégé

Psychologie : M. le Professeur GUYOTAT Jean  
M. le Docteur MARIE-CARDINE M. Maître de Conférences Agrégé

Radiologie : M. le Docteur BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé  
M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie : M. le Professeur MEUNIER Pierre

Séméiologie Chirurgicale : M. le Docteur VIGNAL J., Maître de Conf. Agrégé  
M. le Docteur TISSOT E., Maître de Conf. Agrégé

Séméiologie Médicale : M. le Professeur VIALA Jean-Jacques

Stomatologie : M. le Professeur DUMAS Pierre

Thérapeutique, Rééducation et Réadaptation Fonctionnelle : M. le Dr EYSSETTE M.  
Maître de Conf. Agrégé

Traumatologie, Chirurgie Générale : M. le Docteur SPAY, Maître de Conf. Agrégé

Urgence, Réanimation : M. le Professeur DELEUZE Raymond  
Mme le Docteur ESTANOVE, Maître de Conférences Agrégé

Urologie : M. le Docteur PERRIN Paul





Examineurs de la Thèse :

Président

Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Assesseurs

Monsieur le Professeur J. BERTRAND

Monsieur le Professeur R. GILLY

Monsieur le Professeur M. HERMIER

Monsieur le Professeur Agrégé F. BERTHEZENE





A Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Son intelligence très vive, son dynamisme survoltant et ses profondes qualités humaines forcent notre admiration et notre respect, autant qu'ils nous font reconnaître en lui un chef d'école indiscutable et un très grand médecin. Nous considérons comme un grand honneur le fait qu'il préside notre thèse et qu'il nous appelle à travailler encore à ses côtés.



A Monsieur le Professeur J. BERTRAND

Nous apprécions vivement la puissance de son raisonnement, son goût du travail et de la méthode, ses qualités humaines et directes.

Nous tenons à lui témoigner notre gratitude et notre admiration.

A Monsieur le Professeur R. GILLY

Nous sommes fier d'avoir trouvé dans son service ce que nous cherchions dans l'internat : une leçon, magistrale, de pédiatrie et d'humanisme, digne des plus grands patrons.

Sa présence parmi nos juges nous honore profondément.

A Monsieur le Professeur M. HERMIER

Combien nous lui sommes redevable pour sa rigueur, sons sens clinique "infernale" et son profond respect de l'enfant.

Nous tenons à lui témoigner le respect et l'estime de l'élève que nous sommes, la fierté de le savoir notre juge aujourd'hui comme hier en médecine et au concours de l'internat.

A Monsieur le Professeur F. BERTHEZENE

Nous regrettons que les circonstances ne nous aient pas permis d'être son interne.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait d'accepter de juger ce travail.





Au Docteur Louis DAVID

Pour l'aide très précieuse qu'il nous a procurée dans la réalisation de ce travail comme dans d'autres circonstances. En le remerciant nous formulons le vœu que ses titres rejoignent prochainement le niveau où ses qualités et ses connaissances le situent déjà.

Au Docteur LECORNU

Nous le remercions d'avoir effectué les dosages d'activité somatomédine plasmatique sans lesquels cette thèse ne serait pas.



## IN MEMORIAM

Au Docteur J. LAUT

Nous gardons le souvenir très vif de ses profondes  
qualités d'homme et de médecin.

Il fut notre premier maître de pédiatrie et reste le  
modèle de ce que nous aimerions devenir.

Au Docteur P. PÁTOIS

Avec le souvenir ému du respect qu'il nous inspire,  
à ses leçons de médecine de campagne, à la vocation  
qui l'animait.

Pourquoi ?





## DEDICACES PERSONNELLES

A NICOLAS

10.9.1958 - 25.9.1978

Est-il possible que nous n'ayons plus que le souvenir, le son  
de ta voix, ton regard, bleu, droit, ta silhouette fine ... ?  
C'est trop injuste.

A mon PERE et à ma MERE

Les mots ne suffisent pas, mais peut-être cette pensée que  
je fais mienne :

"Nous sommes des nains sur les épaules de géants"

Confucius



A MARTINE

A JEAN-LOUIS

Tu as ouvert la voie, en premier !

Je te dédie ce vers :

"Sur l'aile des oiseaux, j'écris ton nom"

Paul Eluard - Liberté

Au MLF en culotte courte : CAROL et JULIE

A MAMITA





A TOUS MES PARENTS

A MON PARRAIN, A MON "TONTON PAUL", A MES COUSINS  
PARTICULIEREMENT JACKY, GERARD ET FRANCOIS

A CLAIRE-LISE, A MES NEVEUX, A LEURS PARENTS

A DANIEL GARRIGUES ET NICOLAS KRAWIECKI

A TOUS MES AMIS

A MES AMIS DE L'INTERNAT, TOUT PARTICULIEREMENT  
JACQUES CATON, MES AMIS DE PEDIATRIE, MES AMIS DE GIENS

AUX PETITS ENFANTS



## INTRODUCTION

---

Les circonstances susceptibles de venir perturber les mécanismes très complexes de la croissance sont nombreuses et variées. Les progrès des investigations dans le domaine hormonal, biochimique et immunologique permettent une approche de plus en plus précise du phénomène de la croissance. Dans le cadre des acquisitions récentes, les facteurs de croissance prennent une place de choix. Le rôle de la somatomédine parmi les facteurs de croissance est prépondérant.

L'analyse de quatre observations constituant quatre types physiopathologiques distincts de retard de croissance (nanisme hypophysaire excepté) s'efforce de mettre en évidence le rôle que peut jouer ce facteur de croissance.

Après un premier chapitre où nous rappelons la physiologie de la croissance, nous présentons nos quatre observations. Nous discutons ensuite le rôle de la somatomédine dans chacune des observations en essayant de comparer les anomalies que nous avons constatées à celles dont il est fait état dans la littérature, qu'il s'agisse de circonstances pathologiques identiques ou analogues.



- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE -

---





## I - PHYSIOLOGIE DE LA CROISSANCE

On rassemble sous le terme de "croissance" l'ensemble des phénomènes physiologiques qui président au développement de l'être humain de la première cellule embryonnaire à l'âge adulte.

Dans la pratique pédiatrique, la croissance est envisagée en terme de développement de l'individu sur un plan essentiellement somatique. Cela nous amène à décrire plusieurs étapes chronologiques.

### A - Chronologie de la croissance :

=====

1) Phase ante-natale normale : elle se caractérise par une vitesse de croissance élevée avec transition en 41 semaines du stade unicellulaire au stade du nouveau-né dont la taille est de 51 cm en moyenne et le poids de 3 500 g en moyenne. On saisit mieux l'amplitude des phénomènes lorsqu'on sait que la taille à la naissance représente approximativement 33 % de la taille définitive.

#### 2) Phase post-natale normale :

a) première période (0 - 2 ans) : cette période allant de 0 à 2 ans est caractérisée par une vitesse de croissance rapide, avec un gain de taille approximatif de + 25 % la première année, + 12.5 % la deuxième année . L'évolution pondérale est semblable : + 100 % à 5 mois, + 200 % à 12 mois (par rapport à la naissance). Les autres mensurations subissent la même évolution ; le périmètre crânien augmente de 30 % dans la première année, de 8 à 10 % dans la deuxième année, traduisant l'imposant développement du cerveau dont l'accroissement volumétrique dans la première année est d'environ 50 %.

b) deuxième période (2 ans - puberté) : la deuxième période s'étend de l'âge de 2 ans à la puberté ; elle se traduit par un ralentissement des phénomènes de croissance, ralentissement perturbé par une accélération transitoire vers l'âge de 7 ans correspondant, dans la courbe de vélocité de croissance, au pic prépubertaire des 7 ans<sup>133</sup>



Les proportions du corps humain se modifient pendant cette deuxième période ; le segment inférieur s'allonge et le rapport segment inférieur sur segment supérieur devient égal à 1 vers l'âge de 10 ans, signant un développement harmonieux

c) troisième période : l'adolescence. Elle se caractérise par une nouvelle accélération des phénomènes de croissance lors de la puberté ; la maturation somatique, en particulier osseuse, se poursuit et la puberté s'effectue. Il faut souligner le décalage observé entre les deux sexes : l'accélération des phénomènes de croissance se produit vers 10-11 ans chez la fille, 13-14 ans chez le garçon. L'accélération des phénomènes de croissance dure environ 2 à 3 ans puis se ralentit progressivement jusqu'à l'âge de 16-18 ans chez la fille, 18-20 ans chez le garçon. La soudure des cartilages de conjugaison met un terme à l'accroissement de taille et au phénomène de maturation somatique. Lors de cette 3ème phase de l'adolescence, la croissance segmentaire est particulière dans la mesure où, jusque vers 14-15 ans le rapport SI/SS est légèrement supérieur à 1, puis du fait d'une poursuite plus durable de la croissance du tronc, le rapport SI/SS diminue pour devenir inférieur ou égal à 1.

La différenciation sexuelle se traduit, sur le plan morphologique, par l'augmentation plus marquée du diamètre biacromial chez l'homme (1.41 à 18 ans), du diamètre bitrochantérien chez la femme.

#### B - Auxobiométrie ou Méthodes de mesure des manifestations somatiques de la croissance :

La surveillance des phénomènes de croissance fait appel à différentes méthodes de mesure et d'évaluation des paramètres se modifiant lors de la croissance. La comparaison de ces différents paramètres relativement les uns aux autres permet de mieux déceler et d'objectiver l'harmonie ou la rupture d'harmonie du développement de l'individu. Nous signalons les principaux paramètres surveillés.

1) L'âge chronologique : A.C . C'est l'élément de référence. Pour la période ante-natale l'unité est la semaine de gestation ; le début de la gestation est arbitrairement fixé au 1er jour des dernières règles dans un but pratique.



Pour la période post-natale, le zéro est fixé à la naissance ; l'A.C est exprimé en année et mois ; par convention, les changements de mois se font 15 jours avant et après le jour anniversaire.<sup>154</sup>

2) la taille : elle est exprimée en centimètres et en mètres ; elle conserve une importance pratique primordiale. Il faut insister sur les conditions de mesures, qui pour être exactes, doivent toujours être effectuées dans les mêmes conditions (individu couché si possible).

3) le poids : il s'exprime en grammes et en kilogrammes. Il doit être mesuré dans des conditions identiques d'une fois à l'autre, de préférence le matin, à jeun, le sujet étant nu, exonéré.

#### 4) les autres paramètres :

a) le périmètre crânien : il est indispensable que sa mesure soit effectuée avec un ruban souple gradué en centimètres, passant par les bosses frontales et la bosse occipitale.

b) le périmètre thoracique : il est mesuré en position respiratoire intermédiaire, dans un plan horizontal passant par l'appendice xyphoïde.

c) les segments : le segment inférieur est mesuré entre le bord supérieur de la symphyse pubienne et le sol chez un sujet debout, jambes droites, pieds à plat. Le segment supérieur s'obtient par déduction.

#### d) les diamètres :

- le diamètre biacromial est relevé au moyen d'un compas ; il exprime en fait la distance entre les deux acromions.

- le diamètre bitrochantérien est mesuré au moyen d'un compas ; il exprime en fait la distance entre les deux trochantères.

5) L'appréciation des mesures : des courbes de référence ont été établies, en fonction des données relevées sur une population. Des valeurs moyennes sont déterminées. Les variations par rapport à ces valeurs moyennes sont quantifiées





mathématiquement par le procédé des écarts-type dont la distribution respecte la loi de Gauss. Pour la taille, le poids, l'accroissement staturo-pondéral les tables de référence utilisées chez le garçon et chez la fille sont les tables du Dr Sempé <sup>154</sup>. Ces courbes comportent en abscisse l'âge, et en ordonnée la taille, le poids, l'accroissement staturo-pondéral.

a) l'âge statural (A.S) : c'est une donnée correspondant à l'âge chronologique d'un enfant dont la taille est égale à la taille de l'enfant mesuré et se situe très précisément sur la courbe moyenne de la population de référence. La notion de déviation standard (DS) traduit, en termes impropres, la notion mathématique statistique d'écart-type. Elle matérialise la situation d'une donnée instantanée (poids ou taille) par rapport à la moyenne de la population pour un A.C. donné. Elle se note dans la pratique en + ou en - selon que la mesure se situe au-dessus ou en dessous de la moyenne. Une donnée se situant dans la fourchette entre + et - 2.5 écarts-type par rapport à la moyenne (+ ou - 2.5 DS) se situe "dans les limites" de la normale, au sens statistique du terme.

b) la vitesse de croissance : elle se chiffre en accroissement de taille par accroissement d'âge (exemple : cm par an). Les courbes de référence sont celles du Dr. Sempé <sup>154</sup>. La courbe normale comprend deux "pics" : un premier pic à 7 ans, puis un deuxième pic, dit pic pubertaire (à 12 ans chez la fille, 14 ans chez le garçon). Le pic des 7 ans est suivi d'une phase de décélération relative de croissance correspondant au "ralentissement prépubertaire".

#### C - Croissance et maturation osseuse :

=====

Sempé <sup>154</sup> définit la maturation comme "l'ensemble des changements (apparents ou découlant d'investigations variées) que présente une personne humaine tout au long de son enfance et de son adolescence, jusqu'à l'âge adulte où elle atteint sa maturité".

Le degré d'évolution de l'ossification est l'un des critères les plus fidèles de la maturation et "l'âge osseux" permet d'apprécier, avec le moins de risques d'erreur, l'âge physiologique de l'enfant ou de l'adolescent.



L'âge osseux correspond à l'âge somatique réel de l'individu. L'évolution de l'âge osseux se fait à partir de radiographies du squelette en appréciant et en quantifiant le degré de développement des zones d'ossification épiphysaires ainsi que leur degré de soudure radiographiquement apparent avec les zones diaphysaires.

Des courbes de référence ont été établies à partir de données relevées sur la population. Nous citerons la méthode de Greulich et Pyle <sup>64</sup>, Acheson <sup>1</sup>, reprise et modifiée par Tanner <sup>170</sup> puis Sempé <sup>154</sup>. C'est la méthode de Sempé que nous utilisons dans le calcul de l'A.O de nos observations.

Il convient de préciser les rapports étroits liant l'âge osseux et la maturation pubertaire chez l'enfant normal. Ainsi l'apparition du premier sésamoïde du pouce définit chez le garçon un A.O de 12 ans 6 mois à 13 ans et 6 mois ; chez la fille de 10 ans à 11 ans et 6 mois ; cette apparition du sésamoïde coïncide habituellement avec le début de la puberté.

L'apparition de la deuxième dentition et la maturation dentaire sont également des critères précis de maturation somatique <sup>47</sup>.

#### D - Facteurs intervenant dans la croissance staturale :

=====

La croissance staturale se fait à partir des cartilages de conjugaison au niveau de la jonction épiphyso-diaphysaire des os longs principalement. La physiologie du cartilage est complexe, partiellement connue. Nombreux sont les facteurs intervenant sur la croissance.

1) les facteurs extrinsèques : leur degré et leur niveau d'action est variable d'un individu à l'autre. Ils modulent la croissance et leur importance peut parfois devenir prédominante. Nous mentionnerons les facteurs socio-économiques, qui agissent par le biais du mode de vie, du lieu de vie, les facteurs alimentaires, dont on saisit l'importance dans la mesure où la croissance normale exige un équilibre alimentaire correct avec un apport calorique, protidique, glucidique et lipidique adéquat, ainsi qu'un apport vitamino-calcique suffisant (vitamines D, A et C). Les facteurs psychogènes influent également sur le développement somatique. On



connaît les retards de croissance des enfants frustrés d'affection.

## 2) les facteurs intrinsèques :

a) les facteurs génétiques : la croissance staturale est contrôlée génétiquement sur un mode plurifactoriel : l'éthnie, le sexe, le facteur familial .... Le mode d'action des facteurs génétiques sur la croissance pourrait se faire par le biais du mode d'action hormonale pour lequel des variations de réceptivité des cellules cibles d'une race à l'autre est soupçonnée (Pygmée <sup>21</sup>)

## b) le rôle des hormones dans la croissance osseuse

b-1 : l'hormone de croissance (GH = growth hormone ou STH : somatotrophine  
-----  
49-183 )

C'est un polypeptide de 191 acides aminés sécrété par les cellules acidophiles alpha de l'ante-hypophyse <sup>59</sup>. Son PM est de 21 734 ; son point iso-électrique est à 5.12. Un certain degré de similitude est observé avec certaines parties des sous-unités alpha de LH, TSH, HCG. Sa demi-vie est courte : 20-30 minutes. Le taux de production chez l'enfant est d'environ 5 mg/j, plus élevé que les besoins, estimés à 6 - 12 mg/semaine.

Son dosage plasmatique s'effectue par méthode radioimmunologique. L'extraction de la GH (dosable par méthode radioimmunologique) par gel-chromatographie à partir du plasma fait apparaître au moins 3 formes distinctes de GH. La forme la plus importante quantitativement est une "little-GH" (PM 21 500) dont l'activité biologique et l'affinité pour les récepteurs seraient les plus fortes. Les deux autres formes correspondent aux "big-GH" (PM 40 000) et "big-big-GH" (PM 60 000).

Un degré avancé de similitude existe entre les GH des différentes espèces animales, permettant une classification phylogénique de l'évolution des espèces.

Les études par la GH marquée mettent en évidence des sites de fixation très variés (pancréas, rate, thyroïde, thymus, glande sous-maxillaire) mais prédominants dans trois organes : le foie, le rein et le cortex surrénalien. Une méthode spécifique de dosage de la GH par





radio-récepteur sur membranes d'hépatocytes est au point.

La GH est indispensable à la croissance des os longs, au développement de la masse osseuse et à la maturation osseuse. L'effet de la GH sur l'os ne se fait pas directement, mais par l'intermédiaire de la somatomédine. L'excès de GH produit le gigantisme et l'acromégalie ; son insuffisance entraîne un retard de croissance. L'impact osseux de l'action de la GH est plus important au niveau de l'apposition périostée que de la résorption endopériostée ou de l'ossification membranaire. La GH permet la prolifération du cartilage sérié ; elle déclenche la division cellulaire en stimulant la synthèse d'ADN et d'ARN, avec augmentation secondaire de la captation cellulaire des acides aminés, de leur incorporation dans les protéines dont le collagène, constituant principal de la trame osseuse.

La GH agit aussi indirectement sur la croissance osseuse par ses effets métaboliques ; elle positive les balances azotées, phosphatées et sulfatées de l'organisme.

Le mécanisme d'action de la GH sur l'os se fait par l'intermédiaire de la somatomédine (cf. Chapitre p. 13 et suivantes).

La régulation de la sécrétion de GH est sous la dépendance de l'hypothalamus dont le contrôle sur l'hypophyse est double :

- rôle stimulant du GH-RH (growth hormon-releasing hormon)
- rôle inhibiteur du GHRIF (growth hormon releasing inhibiting factor) ou somatostatine (Guillemin et Schally 1973). La somatostatine est un tétra-décapeptide de nature hormonale, isolé dans l'hypothalamus et retrouvé dans le pancréas, la thyroïde, le thymus et le duodénum. Il inhibe la libération de GH par les cellules somatotropes mais n'inhibe pas sa synthèse. La somatostatine inhibe également la sécrétion d'insuline, de glucagon, de pepsine, de gastrine et de TSH.

Les centres nerveux supérieurs exercent eux-mêmes un contrôle de type adrénergique sur l'hypothalamus : effet stimulateur des récepteurs  $\alpha$  , inhibiteurs des récepteurs  $\beta$  . L'influence des centres nerveux



apparaît nettement au cours du sommeil : une augmentation de la sécrétion de GH s'observe au début du sommeil profond, selon un rythme neuronal.

Il est possible que la GH influence sa propre sécrétion grâce à un rétro-contrôle agissant au niveau de l'hypothalamus, soit au niveau de l'hypophyse.

La régulation physiologique de la GH est également soumise à la teneur du sang en matériaux énergétiques, en acides aminés et en hormones :

- l'hypoglycémie déclenche une libération d'hormones de croissance,
- un accroissement de la glycémie provoque, au contraire, une freination de la sécrétion de GH.

Le véritable stimulus est représenté par la diminution de la concentration de glucose utilisable au niveau de l'hypothalamus qui joue le rôle de glycostat

- la réduction des taux circulants d'acides gras libres stimule fortement la sécrétion de GH,
- l'augmentation de la concentration plasmatique de ces corps gras inhibe sa libération,
- certains acides aminés (comme l'arginine et l'histidine) produisent une libération de GH. C'est au contraire par leur carence que la leucine, l'isoleucine, la valine et l'alanine ont le même effet (dans les états de dénutrition),
- les glucocorticoïdes réduisent la libération de GH ainsi que la formation hépatique des somatomédines,
- les androgènes accroissent la sécrétion de GH mais ne modifient pas la formation de la somatomédine,
- les œstrogènes accroissent la sécrétion de GH mais réduisent la synthèse et la libération de la somatomédine.

Ces bases physiologiques ont permis la réalisation d'épreuves de stimulation de la sécrétion de GH en clinique humaine :

- . perfusion d'arginine
- . hypoglycémie insulinique



- . épreuve au glucagon + propranolol
- . dosage de GH pendant le sommeil
- . stimulation par le Distilbène

#### b-2 -Rôle des hormones thyroïdiennes (HT) :

T3 et T4 sont indispensables à la croissance surtout pendant la vie foétale et pendant les deux premières années. Elles agissent de manière prédominante sur l'ostéogénèse, la GH agissant sur la chondrogénèse. Les HT agissent sur la forme et la proportion du squelette. Elles n'ont pas d'action sur la multiplication des chondroblastes ; elles activent le métabolisme des chondroblastes ; elles préparent les cellules sériées à l'action de la GH ; elles tiennent sous leur dépendance la soudure du cartilage de conjugaison ; en leur absence, l'apparition et la maturation des points d'ossification sont anormales, aboutissant aux dysgénésies épiphysaires du myxoedème. Elles agissent de manière prépondérante sur la croissance des dents et des os de membrane.

T3 favorise l'accrétion calcique, l'ostéolyse et la résorption ostéoclastique.

Les HT agissent en synergie avec la GH ; elles favorisent la multiplication des cellules éosinophiles hypophysaires.

#### b-3- Rôle des hormones surrénales :

- le cortisol : il possède avec les corticoïdes de synthèse une action freinatrice puissante sur la croissance, en augmentant le catabolisme protéique, en freinant la synthèse du collagène, des mucopolysaccharides, en inhibant l'incorporation des sulfates ; il freine également la sécrétion de GH ; il inhibe la formation hépatique de SM.
- les androgènes surrénaliens : DHA et delta-4-androsténedione ont une action semblable à la testostérone sur le cartilage de conjugaison. Elles sont responsables du "pic de croissance" des 7 ans correspondant à l'adrénarchie <sup>44</sup>. A la différence de la testostérone, leur action sur la maturation osseuse semble moins marquée.





b-4 - Rôle des hormones génitales :

La testostérone, par son action favorisant l'anabolisme protéique et la prolifération du cartilage sérié, accélère la croissance et la maturation osseuse pour aboutir à un arrêt de la croissance (phase péri-pubertaire).

Les œstrogènes ont une activité semblable bien que plus faible sur la croissance et la rétention azotée que la testostérone.

b -5 - Rôle de la parathormone et de la calcitonine :

Elles permettent une concentration constante en calcium et en phosphore extra-cellulaires. Il existe une interaction entre parathormone et vitamine D favorisant la résorption osseuse. Les hormones exercent un rôle fondamental au niveau de la résorption et de l'apposition calciques.

## II - CONCLUSION

La physiologie de la croissance normale est complexe, partiellement connue. Parmi les nombreux facteurs intervenant, les hormones et les facteurs de croissance occupent une place prépondérante.



- SOMATOMEDINE -

---



## I - DEFINITION

Selon Van Wyk <sup>192</sup>, le terme de Somatomédine (SM) est un terme général désignant des substances possédant au moins les trois propriétés suivantes :

- 1) être sous le contrôle de la GH
- 2) avoir un effet "insuline-like"
- 3) être capable de stimuler la croissance cellulaire dans au moins un tissu.

## II - HISTORIQUE

En 1957 Salmon et Daughaday, à la recherche d'une méthode biologique de dosage de la GH plus précise, montrent, dans une expérience désormais classique, que l'hormone de croissance n'exerce pas une action directe sur le tissu squelettique mais agit par l'intermédiaire d'une seconde substance, détectable dans le plasma normal et dans le plasma des rats hypophysectomisés après administration de GH <sup>33-145</sup>. L'incorporation de <sup>35</sup>SO<sub>4</sub> in vitro dans le cartilage costal de rat hypophysectomisé est stimulable par un sérum normal. Le sérum de rat hypophysectomisé est moins puissant sur l'incorporation du sulfate marqué que le sérum d'animal normal. L'administration de GH aux rats hypophysectomisés restaure le pouvoir d'incorporation du sérum, alors que l'addition au milieu in vitro de GH ne produit aucune modification <sup>33 - 145</sup>. Salmon et Daughaday concluent à l'existence d'un facteur sérique, dénommé facteur de sulfatation ("sulfation factor") dépendant de la GH.

Ces données furent largement confirmées. On découvrit qu'il y avait plusieurs facteurs plasmatiques capables de promouvoir la croissance sous la dépendance de la GH <sup>178</sup>. A l'instigation de Daughaday, Hall et Van Wyk <sup>25</sup>, le terme général de "somatomédine" fut proposé pour désigner les différents membres de cette classe de substance.

Il fut ensuite progressivement démontré que les somatomédines stimulaient l'incorporation d'amino-acides dans les protéines du cartilage de poulet <sup>2</sup>, la conversion de proline-U-<sup>14</sup>C en l'hydroxyproline -<sup>14</sup>C du collagène <sup>29</sup>,





l'incorporation de Thymidine-<sup>3</sup>H dans le DNA <sup>32</sup>, de leucine-<sup>14</sup>C dans les molécules de glucosaminoglycans <sup>147</sup>, et enfin d'uridine dans le RNA <sup>146</sup>.

Il est prouvé qu'un facteur sérique dépendant de la GH stimule la synthèse protéique dans le diaphragme de rat <sup>146</sup>.

Dans la période de 1966 à 1972 les différentes techniques de purification des somatomédines sont mises au point en même temps que sont réalisées les méthodes de dosage biologique <sup>8-27-53-73-185-186-187-188-191</sup>.

Après extraction par l'acide-éthanol à partir de la fraction IV de Cohn du plasma, puis gelchromatographie sur séphadex G-75 <sup>68</sup>, puis électrophorèse à haut voltage sur papier <sup>68</sup>, un polypeptide neutre est purifié, de PM voisin de 7 000 daltons, dont l'activité biologique stimule l'incorporation de <sup>35</sup>SO<sub>4</sub> dans le cartilage pelvien du bassin d'embryon de poulet : c'est la somatomédine A (SM-A).

En purifiant la SM-A, une fraction contenant un polypeptide plus acide différent de la SM-A et capable de stimuler l'incorporation de thymidine dans le DNA par la cellule gliale humaine est isolée : c'est la somatomédine B <sup>173</sup>.

Enfin, lors des tentatives ultérieures de purification, le facteur responsable de la stimulation d'incorporation de sulfate et de thymidine dans le cartilage costal de rat est isolé : c'est un polypeptide plus basique : la somatomédine C.

Enfin, les techniques de dosages radioimmunologiques pour les somatomédines B <sup>197</sup> et C <sup>56</sup> et de dosage par radiorécepteur <sup>71</sup> permettent de mieux cerner la purification et le dosage des somatomédines et d'en préciser la physiologie et la physiopathologie.

De nombreux progrès restent à faire pour mieux caractériser les somatomédines afin de préciser leurs similitudes et différences éventuelles. Une meilleure compréhension de leur physiologie passe par l'étape biochimique de l'étude de leurs séquences respectives. Cette étape reste à réaliser.



### III - ORIGINE DE LA SOMATOMEDINE

La fabrication de la somatomédine ne semble pas être le fruit d'un organe endocrine classique. Le foie apparait comme le lieu principal de la génération de SM. C'est en effet au niveau du foie que se localise un pourcentage élevé de la radioactivité après une injection de GH marquée par l'<sup>125</sup>Iode<sup>108</sup>.

L'activité SM plasmatique est abaissée lors des hépatectomies partielles et se normalise après régénération<sup>177</sup>. La perfusion de foie de rat isolé par de l'hormone de croissance est suivie d'une augmentation rapide de l'activité SM du liquide issu du foie<sup>104</sup>. Les études chez l'homme<sup>148-163-196</sup>, ont confirmé ces données. Le rein, le muscle paraissent aussi être des lieux de génération de SM<sup>69-103</sup>.

Malgré de nombreux travaux on n'a pas encore déterminé si la SM est synthétisée de novo sous l'effet de la sécrétion de GH ou si la SM est un fragment de la GH<sup>68-102-103-104-108-177-178-194-197</sup>.

L'élévation de la SM plasmatique est détectable 3 heures après injection de GH administrée en IV chez les enfants atteints de nanisme hypophysaire<sup>67</sup>. Après hypophysectomie chez le rat, la SM disparaît du plasma ; la demi-vie semble se situer entre 3 et 4 heures<sup>22</sup>.

La demi-vie de la SM est imprécise dans la mesure où la SM semble liée dans le plasma à une macromolécule protéique de transport de P.M d'au moins 60 000 daltons. La liaison à la protéine est réversible. La protéine est elle-même biologiquement inactive du point de vue activité "somatomedin-like". Le site de liaison à la protéine est spécifique des SM, saturable et possède une haute affinité<sup>79-80</sup>.

Enfin, il faut signaler la présence prouvée de SM dans de nombreux tissus ou organes chez le rat : cerveau, LCR, rate, intestin, pancréas, cœur, hypophyse ; il n'y a aucune preuve de génération de SM dans ces organes ; l'activité SM d'extraits préparés à partir de ces organes est beaucoup plus basse que l'activité SM plasmatique<sup>143</sup>.

Il persiste donc des inconnues quant à l'origine, la synthèse, la régulation de la synthèse de la SM.



#### IV - PURIFICATION ET PROPRIETES CHIMIQUES

A la différence des autres hormones polypeptidiques, on n'a pas mis en évidence d'organe dans lequel la concentration de SM est aussi élevée que dans le plasma. De ce fait, d'importantes quantités de plasma ont été nécessaires à la purification des SM. Jusqu'au développement des techniques de dosage par radiorécepteurs et leur application aux SM, la lenteur et la complexité des méthodes de dosage biologique ont rendu difficile l'étape de purification et de caractérisation des SM.

Dans le plasma, l'activité SM est liée à des protéines de la taille de l'albumine ou au-dessus<sup>9-186</sup>. C'est en partant de fractions plasmatiques obtenues par la méthode de Björling<sup>189</sup> que la SM a été purifiée. La fraction de départ est la fraction IV de Cohn.<sup>178</sup>

Lors de l'extraction par l'acide éthanol froid, à partir de la fraction IV de Cohn, on retrouve 20 % à 40 % de l'activité biologique initiale au niveau de la fraction soluble, donc séparée des protéines plasmatiques. En partant de 1 000 Kg de plasma on obtient 10 Kg 400 de fraction IV séchée de Cohn à partir desquels on obtient 175 g d'extrait à l'acide éthanol

Après chromatographie sur gel en milieu acide de cet extrait soluble dans l'acide éthanol, la somatomédine se situe dans les fractions correspondant à des peptides de poids moléculaire voisin de 5 000 à 8 000<sup>18.68.186.187</sup>.

La somatomédine est stable en milieu acide et n'est pas détruite par l'ébullition. Elle est inactivée en solution très alcaline et par le traitement au  $\beta$  mercaptoéthanol. La présence de chaînes disulfites semble nécessaire à l'activité biologique

L'analyse des aminoacides contenus dans les peptides partiellement purifiés contenant l'activité SM- A et B n'a pas donné à ce jour de résultats très productifs.<sup>55-156</sup>

Trois somatomédines différentes (A, B, C) ont été isolées à partir de la fraction IV de Cohn extraite de plasma humain. Uthne, Hall, Sievertsson et Fryklund (Suède) ont mis en évidence :

- la somatomédine A, peptide neutre d'environ 7 000 daltons, qui stimule l'incorporation de sulfate dans le cartilage de poulet<sup>66</sup>.



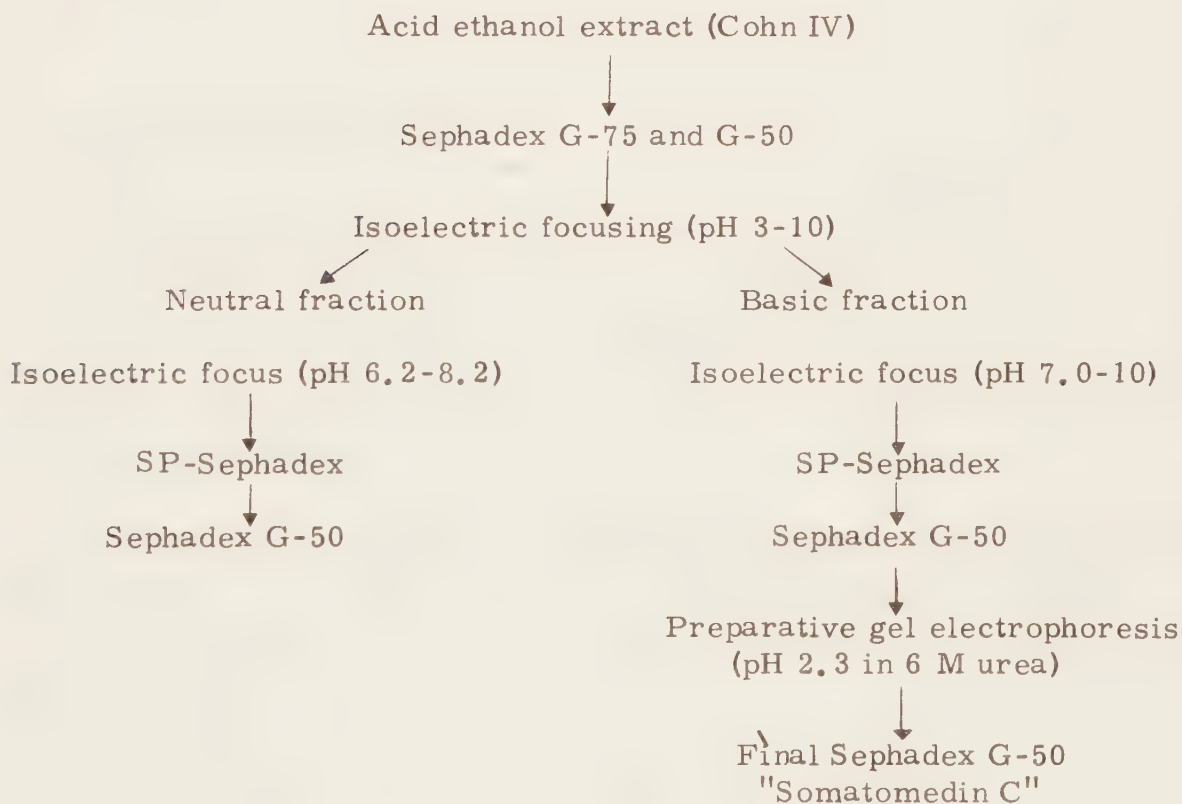


- la somatomédine B, peptide acide d'environ 4 500 daltons, qui stimule l'incorporation de thymidine dans le DNA des cellules gliales humaines <sup>173</sup>.

Van Wyk, Underwood et leurs collaborateurs ont mis en évidence deux fractions peptidiques actives dans la méthode de dosage utilisant le cartilage de rat. Après isoélectrofocalisation dans l'urée 6M, la plupart de l'activité biologique focalise dans la région basique (pH 8.4 - 9.4) ; moins du tiers de l'activité biologique se retrouve en zone neutre. Les fractions neutres se comportent de manière plus compétitive que les fractions basiques lors des méthodes de dosage par liaison compétitive de l'activité insulino-like.

Par définition, la somatomédine C est le peptide basique. Elle a été purifiée par électrophorèse sur gel polyacrylamide, puis par différentes étapes de chromatographie

#### Isolement de la SM-C



d'après J.J. Van Wyk et al. (Adv. Metab. Disord. 8 : 135, 1975)



La somatomédine C, indépendamment de son action sur les tissus squelettiques (incorporation de sulfate et de thymidine dans le cartilage costal de rat), stimule fortement la synthèse de DNA et le degré de mitose des fibroblastes de poulet en culture. L'activité insuline-like de la fraction basique (somatomédine C) et l'activité somatomédine de la fraction neutre ne sont pas le fait de contaminations ; toutefois, il apparaît comme probable que les parties de la molécule responsables respectivement de ces activités sont différentes ; il semble possible que le peptide neutre (SM-C) et le peptide basique (SM-A) représentent des variants chimiques d'un même peptide. Leurs PM sont voisins (7 000 daltons) ; on peut envisager que des altérations des charges électriques pendant les étapes de la purification puissent altérer la partie de la molécule qui réagit avec les récepteurs à insuline ou à somatomédine. Seule l'analyse séquentielle permettra de préciser le degré de similitude des somatomédines A et C, du NSILA-S dont on peut déjà préciser l'extrême parenté. La somatomédine B semble représenter une substance différente.

## V - METHODES DE DOSAGE

A - Methodes de dosage biologique : nous décrivons la méthode de dosage de  
=====  
la somatomédine C ayant servi à effectuer les dosages dans nos observations. Ces dosages ont été effectués par le Docteur Lecornu (Rennes) que nous tenons à remercier particulièrement. Le principe des autres méthodes de dosage biologique ne sera que résumé.

a) méthode de dosage biologique de la Somatomédine C dans nos observations  
Elle s'inspire assez fidèlement de la technique décrite par Daughaday <sup>30</sup>, basée sur l'incorporation de sulfate marqué (<sup>35</sup>SO<sub>4</sub>) dans le cartilage costal de rats hypophysectomisés.

Les rats sont des rats mâles Sprague Dawley hypophysectomisés à l'âge de 3 semaines, décapités 2 à 3 semaines après hypophysectomie. Le gril costal de chaque rat prélevé en bloc est immédiatement placé dans du soluté physiologique stérile. Chaque rat fournit 8 à 20 fragments de cartilage costal, égaux entre eux,



pesant en moyenne un milligramme <sup>97</sup> ; 5 rats sont utilisés pour tester un sérum inconnu. <sup>97</sup>

Sur chaque rat, trois fragments permettent d'établir une courbe de référence correspondant à 3 concentrations connues d'un pool de sérums témoins normaux.

Le milieu d'incubation (contenant des sels minéraux, du glucose, des amino-acides <sup>30</sup> ) ramené à pH 7.4, est enrichi par une solution contenant (<sup>35</sup>S)Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> libre, à 2.5 uCi/ml, 2 000 U/ml de pénicilline, 400 ug/ml de streptomycine et 89.6 mM de glucose. 0.5 ml de cette solution sont ajoutés à 3.5 ml du milieu dans lequel sont incubés les 5 fragments de cartilage. Le sérum standard et les sérums à tester sont ajoutés à des dilutions de 0.5, 2.5 et 10 %. L'incubation s'effectue à 37° pendant 18 à 24 heures.

Après lavage et séchage, on procède à une hydrolyse par l'acide formique de chaque fragment de cartilage. On mesure la quantité de sulfate incorporé par un spectromètre à scintillation. Le résultat est rapporté au poids de cartilage sec.

L'activité du sérum de référence étant par définition égale à l'unité, le résultat de chaque échantillon testé est exprimé par rapport au sérum de référence.

b) autres methodes de dosage utilisant le cartilage : elles sont multiples.

Nous signalerons :

- l'incorporation de <sup>3</sup>H-Methyl-thymidine dans le cartilage costal de rat hypox;
- l'incorporation de <sup>35</sup>SO<sub>4</sub> dans le cartilage costal de porc ;
- l'incorporation de <sup>35</sup>SO<sub>4</sub> dans le cartilage pelvien d'embryon de poulet ;
- l'incorporation de <sup>35</sup>SO<sub>4</sub> dans le cartilage de singe, de veau, de cheval, de chien, de mouton ...
- l'incorporation d'amino-acides marqués dans les molécules de glucosamino-glycan.

Il faut signaler que le taux des sulfates sériques influence les résultats obtenus par les méthodes basées sur l'incorporation de sulfate <sup>141-165-187</sup>.





B - Méthode de dosage de la somatomédine par les techniques de culture cellulaire :  
=====

La plupart des cellules des mammifères ne se divisent pas in vitro tant que le milieu de culture n'est pas enrichi par du sérum où des facteurs de croissance almon & al. sont les premiers à démontrer que les extraits de plasma bovin riches en somatomédine stimulent la croissance des cellules HeLa. Uthne a montré que les extraits de plasma humain riches en substance "somatomédine-like" stimulent l'incorporation de thymidine marquée dans les cellules gliale-like d'origine humaine

Van Wyk et al. ont mis en évidence, sous l'effet d'extraits de plasma humain riches en somatomédines, l'incorporation de thymidine dans les fibroblastes humains in vitro, dans les hépatocytes fœtaux de rat in vitro, ainsi que dans une lignée cellulaire de tumeur ovarienne de rat in vitro <sup>191</sup>.

Des études plus récentes ont permis de préciser que la somatomédine C isolée et purifiée par Van Wyk et al. stimule puissamment l'incorporation de thymidine et l'index mitotique des fibroblastes de poulet en culture. Ces effets sont beaucoup plus intenses que ceux obtenus avec l'insuline (Baseman in 189).

Les techniques de dosage des somatomédines basées sur les cultures cellulaires sont nombreuses. D'une manière générale les cellules sont cultivées sur une seule couche et amenées à confluence. Elles sont ensuite sevrées de sérum et la réponse aux substances testées est mesurée en termes d'incorporation de <sup>3</sup>H-thymidine dans le DNA, d'augmentation de l'index mitotique ou d'incorporation de <sup>35</sup>SO<sub>4</sub> dans les protéoglycans. Ces techniques gardent un intérêt indiscutable dans l'étude des somatomédines.

C - Méthode de dosage des SM par radiorécepteur :  
=====

La purification de quantités de plus en plus importantes de SM permet leur développement. C'est à Marshall et al. que revient la mise au point de la technique de dosage par liaison compétitive sur des membranes de cellules de placenta humain entre la somatomédine-C marquée à l'<sup>125</sup>Iode et la somatomédine plasmatique <sup>106-191</sup>.

Cette méthode présente l'avantage d'une grande fiabilité pour tester les



fractions plasmatiques lors des purifications ; elle permet également de doser la SM à partir de plasma humain sans extraction préalable. Enfin, la corrélation des résultats avec ceux obtenus par dosage biologique dans le cas de sérums normaux est bonne .

Les facteurs sériques inhibant l'incorporation de sulfate mis en évidence en période de jeûne chez le rat <sup>144</sup> et dans l'I.R.C. <sup>165</sup> n'influent pas sur le dosage par radiorécepteur.

Cette méthode de dosage par radiorécepteur est applicable à la somatomédine-C <sup>106</sup> à la somatomédine-A <sup>71</sup> , à la somatomédine-B <sup>197</sup>.

Le placenta humain est utilisé préférentiellement compte tenu de sa richesse en récepteurs à insuline <sup>37-75</sup>.

On sait que la SM-C entre en compétition avec l'insuline au niveau des récepteurs à insuline <sup>83 - 191</sup> ; la SM-C marquée se fixe spécifiquement sur les membranes cellulaires de placenta humain <sup>106 - 191</sup>; la SM-A possède la même propriété <sup>71</sup> .

Des récepteurs spécifiques à SM-A ont été décrits dans le cartilage, le foie et le placenta humain <sup>71-164</sup> .

En utilisant l'insuline marquée comme traceur il a été démontré une fixation compétitive de la SM-C sur les récepteurs à insuline de membranes de foie de rat, de cartilage d'embryon de poulet et sur les membranes de cellules humaines de placenta, de foie, de poumon, de rein, de cerveau, de muscle, de thymus et de fibroblastes <sup>78-106-132-190</sup>.

Signalons enfin de nombreux travaux faisant état d'inter-relations et de compétition au niveau de récepteurs spécifiques entre la SM-C, SM-A, le NSILA-S, le MSA, l'insuline et la proinsuline.

#### D - Méthode de dosage radioimmunologique des SM :

=====

La purification de la SM-C a permis la mise au point d'une méthode de dosage radioimmunologique exacte, hautement spécifique et relativement simple <sup>56-57</sup> .

Cette méthode est également au point pour la SM-B <sup>197</sup> mais l'appartenance de ce facteur à la famille des SM est actuellement remise en cause. Nous y reviendrons au chapitre de l'action insuline-like.



Il convient de signaler que l'apport du dosage radioimmunologique de la SM-C sur les autres méthodes de dosage est son caractère hautement spécifique ; les résultats obtenus par cette méthode suggèrent que les autres méthodes dosent peut-être d'autres substances que la SM-C dans le même temps qu'elles dosent la SM-C. Ces autres substances ne sont peut-être pas sous la stricte dépendance de la GH. Ces suggestions reposent particulièrement sur les différences de résultats obtenus entre les sérums de patients normaux, acromégales ou nains hypophysaires, différences qui sont beaucoup plus marquées avec les dosages radioimmunologiques qu'avec les dosages biologiques de SM <sup>57</sup>.

## VI - EFFETS BIOLOGIQUES DES SOMATOMEDINES

### A - Effet Insuline-Like :

Les somatomédines ont un comportement "insuline-like" dans la mesure où, in vitro, sur le tissu adipeux (graisse épидидymaire de rat) elles stimulent l'oxydation du glucose et la synthèse des lipides ; elles inhibent l'action lipolytique de l'adrénaline <sup>67 - 175</sup>. Les effets de la SM et de l'insuline s'additionnent, suggérant un mécanisme commun d'action <sup>18</sup>.

Dans le muscle, la SM stimule le transport membranaire des sucres et des amino-acides ; elle est capable de promouvoir la synthèse de protéines et de RNA. Elle agit avec la même vitesse que l'insuline mais avec une vitesse différente de la GH dont l'action n'est effective qu'à la suite d'une période de préincubation <sup>94 - 146-178</sup>.

L'insuline, dans certaines circonstances, inhibe l'augmentation de l'adénylate-cyclase induite par l'adrénaline dans le tissu graisseux et le foie <sup>76-86</sup>.

La SM inhibe l'augmentation d'adénylate-cyclase induite dans le lymphocyte et la cellule graisseuse par l'adrénaline, dans le chondrocyte par la parathormone, dans le foie par la prostaglandine PGE<sub>2</sub>.<sup>172</sup>

Nous avons déjà signalé la compétition entre SM et insuline au niveau de leurs récepteurs propres dans un grand nombre de tissus.





L'effet insuline-like de la SM constaté in vitro à des doses relativement élevées de SM a peut-être une traduction physiologique in vivo de faible importance. Les inter-relations entre insuline et SM au niveau de leurs récepteurs spécifiques et la faible incidence physiologique suggèrent une analogie structurale des deux hormones.

Signalons enfin que la somatomédine B ne semble pas posséder l'effet insuline like ; le taux plasmatique de SM-B apprécié par R.I.A. ne semble pas modifié par l'augmentation importante de GH induite par perfusion d'arginine-insuline<sup>197</sup>. Ces constatations semblent exclure la SM-B de la famille des somatomédines.<sup>57</sup>

#### B - Autres effets :

=====

Nous rappelons que les effets sur le cartilage d'une part, la croissance cellulaire d'autre part sont développés dans le chapitre sur les méthodes de dosage.

### VII - RELATIONS ENTRE LA SOMATOMEDINE ET LES AUTRES FACTEURS DE CROISSANCE

#### A - Nonsuppressible Insuline-Like Activity :

=====

L'action d'anticorps anti-insuline pancréatique, à dose suffisante, sur un plasma humain neutralise moins de 10 % de l'activité insuline-like de ce plasma mesurée par méthode biologique<sup>116</sup>. La ou les substances responsables de cette activité insuline-like persistante, immunologiquement différents de l'insuline, prennent le nom de NSILA. La pancréatectomie et le diabète n'affectent pas leur activité biologique<sup>51-162</sup>.

Froesch et ses collaborateurs ont caractérisé le NSILA. La portion du NSILA soluble dans l'acide éthanol froid, appelé NSILA-Soluble (NSILA-S) est un peptide de PM voisin de 7 500 daltons, GH dépendant, stimulant l'incorporation de <sup>35</sup>SO<sub>4</sub> dans le cartilage de rat, entrant en compétition avec l'insuline sur les récepteurs insuliniques de fibroblastes de poulet, inhibant l'adénylate-cyclase des



cellules graisseuses, stimulant la mitose des fibroblastes de poulet, possédant un récepteur spécifique sur les membranes d'hépatocytes humains et possédant enfin un pouvoir de compétition avec l'insuline (au niveau des récepteurs insuliniques) très proche de la SM-C. L'accumulation de ces arguments plaide en faveur de l'extrême parenté chimique, biologique et structurale du NSILA-S avec la SM-C <sup>52-110-111-134-200-201-202-203</sup>.

#### B - Multiplication Stimulating Activity ( MSA ) :

=====

Le MSA est un polypeptide de 7 000 daltons environ, isolé à partir de sérum de veau et capable de stimuler la croissance des fibroblastes en culture <sup>39</sup>. Le MSA stimule la croissance d'un clône cellulaire d'hépatocytes de rat en l'absence de sérum, stimule l'incorporation de sulfate dans le cartilage de rat, possède un niveau élevé de compétition avec l'insuline et la SM-C sur les récepteurs à insuline et à SM <sup>39</sup>. Le MSA semble donc très proche des SM du plasma humain. Sa dépendance vis-à-vis de la GH est probable <sup>17</sup>.

#### C - Autres facteurs de croissance :

=====

a) New Growth Factor (NGF) : c'est un peptide d'environ 12 000 daltons isolé dans la glande sous-maxillaire de la souris mâle capable de stimuler et de soutenir le développement et la différenciation des cellules nerveuses. Le NGF possède un degré prononcé de parenté structurale et d'activité biologique avec la proinsuline <sup>5-50</sup>.

b) Epidermal Growth Factor (EGF) : c'est un peptide de 6 000 daltons isolé dans la glande sous-maxillaire de souris et capable de stimuler la prolifération des cellules épithéliales, de stimuler la synthèse du DNA et la multiplication cellulaire des fibroblastes humains <sup>19-84</sup>.

c) Erythropoïétine : c'est un facteur de croissance, du sérum humain, de nature peptidique actif sur les précurseurs des érythrocytes et partiellement dépendant de la GH (élevé dans l'acromégalie, abaissé dans les déficits en GH) <sup>88-190</sup>.



d) Fibroblast Growth Factor (FGH) : c'est un facteur de croissance, polypeptidique d'environ 13 000 daltons, isolé dans le cerveau et dans l'hypophyse, capable de stimuler la croissance, la multiplication et le métabolisme des fibroblastes de souris et de l'homme, ainsi que des cellules Y1 de souris (clône cellulaire tumoral surrénalien de souris) 61-62.

e) Ovarian Growth Factor (OGF) : c'est un facteur de croissance peptidique actif sur la croissance cellulaire ovarienne isolé dans le sérum et l'hypophyse 115.

L'action sur les fibroblastes du FGF, de l'EGF, du MSA, du NSILA-S et de la SM-B est identique à celle de la SM-C. Ces nombreux peptides interviennent dans la croissance. Leur rôle respectif, leur dépendance vis-à-vis de la GH, leurs relations avec les SM restent à clarifier.

## VIII - RELATION DE LA SOMATOMEDINE AVEC LES AUTRES HORMONES

1) GH : L'action de la GH sur la croissance se fait par l'intermédiaire de la SM 145  
=====

a) chez l'animal : l'hypophysectomie chez le rat entraîne une chute de la SM après une seule injection de GH le taux de SM remonte après 3 à 4 h ; il est maximum en 8 à 24 h. Le taux de SM à 24 h est dépendant de la dose de GH injectée 3-33-38-66-68-73-121-166

b) chez l'homme : l'administration de GH aux enfants atteints de nanisme hypophysaire avec déficit en GH entraîne une remontée de SM 117 . La remontée de SM est d'autant plus marquée que le déficit en GH est important. Des arguments suggèrent un feed-back SM-GH dans le sens où la diminution de SM stimulerait la sécrétion de GH.

2) Œstrogènes :

=====

Chez le rat hypophysectomisé les œstrogènes à doses pharmacologiques inhibent l'augmentation de SM induite par la GH 26 . Les œstrogènes à haute dose inhibent la croissance du jeune animal 204.





De hautes doses d'oestrogènes dépriment la SM plasmatique chez l'homme<sup>153-193</sup>  
Cet effet serait contemporain d'une augmentation de GH<sup>129</sup>.

Les taux bas de SM observés chez le nouveau-né (2 h - 10 h de vie) ont été attribués aux taux sériques élevés d'oestrogènes<sup>171</sup>.

### 3) Glucocorticoïdes :

=====

- Chez le rat hypox les glucocorticoïdes inhibent la production et l'augmentation de SM induites par la GH<sup>121</sup>. A doses élevées les glucocorticoïdes inhibent l'action de la SM sur le cartilage<sup>29-40</sup>.

- Chez l'homme un niveau élevé de glucocorticoïdes plasmatiques, d'origine endogène ou exogène, diminue l'activité SM plasmatique<sup>26-97-121</sup>.

Une corrélation négative, chez l'enfant entre 9 ans 8 mois et 12 ans 3 mois, existe entre la SM et le cortisol plasmatique<sup>181</sup>.

A dose modérée de glucocorticoïde (hydrocortisone, 30 mg/m<sup>2</sup>/j) la croissance et l'activité SM plasmatique sont normales. A dose plus élevée quotidienne de glucocorticoïde, l'activité SM est basse ; si on administre la dose un jour sur deux, l'activité SM se normalise<sup>40-31</sup>.

### 4) Insuline :

=====

Le rôle de l'insuline sur la génération de SM est très controversé. Dans certaines circonstances, l'insuline pourrait stimuler, en l'absence de GH, la génération de SM ; il semble également qu'une insulino-sécrétion normale soit nécessaire à une génération normale de SM<sup>20-31-90-91-97-120-122-161-173</sup>.

### 5) Glucagon :

=====

Le glucagon induit une diminution significative de l'activité SM plasmatique se manifestant 30 à 60 mn après 1 mg IM chez le sujet normal. Ce phénomène reste inexpliqué<sup>14</sup>.

### 6) Prolactine :

=====

Il a été démontré chez le rat que la prolactine stimulait la génération de SM à condition que l'hypophyse soit intacte<sup>77</sup>.



En l'absence de GH détectable par RIA, le taux de SM ne semble pas influencé par les variations de la prolactinémie chez l'homme <sup>60</sup>.

#### 7) Hormones Thyroïdiennes :

=====

Les hormones thyroïdiennes ne semblent pas être indispensables à la génération de SM, bien que T4 augmente légèrement in vivo l'activité SM plasmatique du rat et que LT3 augmente in vitro l'activité SM plasmatique du rat normal et du rat hypophysectomisé.

Par contre, l'action sur la croissance des hormones thyroïdiennes semble correspondre à un effet direct sur le cartilage <sup>6-15</sup>.

### IX - PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE DES SOMATOMEDINES

#### A - Chez l'individu normal

=====

Evolution avec l'âge : L'activité SM dans le sang du cordon est significativement plus basse que dans le sang maternel à la naissance, mais significativement plus élevée que dans le liquide amniotique <sup>10</sup>.

L'activité SM est basse dans les premières heures de vie (2 - 10 h); elle se normalise entre le 4ème et le 5ème jour de vie ; elle diminue à nouveau jusqu'à la 3ème semaine de vie ; elle augmente ensuite très progressivement jusqu'à l'âge adulte. Il n'y a pas de différence significative entre les taux chez la fille et chez le garçon <sup>3-16-33-81-123-171-182</sup>.

| groupe d'âge | nouveau-né | 3ans-5ans | 5ans-10ans | 10ans-15ans | au-delà<br>de 15ans |
|--------------|------------|-----------|------------|-------------|---------------------|
| SM-A         | 0.47       | 0.69      | 0.74       | 0.90        | 0.95                |
| extrêmes     | 0.31-0.66  | 0.38-0.96 | 0.32-1.07  | 0.44-1.29   | 0.50-1.37           |
| DS           | 0.12       | 0.20      | 0.25       | 0.28        | 0.28                |

d'après Pierson et al. (Ann. Biol. Clin. 34 : 11, 1976)



La valeur basse de la SM à la naissance explique peut-être le taux de GH élevé et oriente vers un feed-back <sup>16-79</sup>.

La moyenne des taux de SM observés avant 4 ans est significativement plus basse que celle des enfants après 4 ans ; entre 6 et 15 ans, la moyenne de SM n'est pas significativement différente de la moyenne des taux de SM observés chez l'adulte <sup>14</sup>.

Chez l'enfant normal, une corrélation significative relie l'activité SM plasmatique à l'âge osseux d'une part, à l'âge de maturation dentaire d'autre part ; il y aurait de même une corrélation entre l'activité SM plasmatique et la vitesse de croissance <sup>70 - 152</sup>. Toutefois, cette corrélation entre activité SM plasmatique et vitesse de croissance est controversée. Pour Daughaday, il n'y a pas de modification de l'activité SM à la puberté <sup>22</sup>. Rothenberg trouve une différence significative de l'activité SM plasmatique chez la fille entre la période pubertaire et la période post-pubertaire ; par contre, il n'y a pas de différence significative entre la puberté et la période prépubertaire <sup>3-179</sup>.

Précisons enfin qu'il n'y a pas de rythme circadien de génération de SM

Lors de la grossesse, l'activité SM du liquide amniotique suit une bonne corrélation avec la créatinine du liquide amniotique (reflet de la maturation rénale fœtale) ; après la 22ème semaine, la SM du liquide amniotique présente une bonne corrélation avec la prolactine et la GH dans ce même liquide amniotique <sup>16</sup>.

## B - SM et pathologie humaine :

=====

Les perturbations affectant le couple GH-Somatomédine se distribuent en deux groupes : un premier groupe où les perturbations de la SM sont directement proportionnelles à celles de la GH ; un deuxième groupe où les perturbations de la SM sont paradoxales.

A côté de ces deux groupes, nous ferons état d'un certain nombre de circonstances pathologiques, comportant une taille anormale, dans lesquelles la SM a été étudiée.

### 1) perturbations GH-SM directement proportionnelles :

a) nanisme hypophysaire : l'insuffisance hypophysaire avec déficit primaire en GH, associé ou non à d'autres déficits en stimulines hypophysaires, se traduit cli-





iquement par un nanisme harmonieux. Dans cette affection, la génération de SM est diminuée ; l'activité SM plasmatique et la SM déterminée par R.R.A. ou RIA, sont abaissées (20 % à 40 % de la normale). Lors du test à la GH exogène IV (1 mg), l'élévation de l'activité SM plasmatique est sensible à partir de la 3ème heure ; lors du test à la GH exogène IM (1 mg), l'élévation de l'activité SM plasmatique est sensible à partir de la 6ème heure ; un pic est atteint entre 24 et 30 h.

Lors du traitement substitutif au long-cours, il faut 2 à 4 jours de traitement pour normaliser l'activité SM plasmatique. Cette normalisation de l'activité plasmatique suit une corrélation très positive avec la vélocité de croissance 13-16-23-28-33-38-57-66-67-89-98-135-149-150-165-181.

b) acromégalie : l'élévation des taux de GH s'accompagne de taux variables de SM, le plus souvent élevés ; la corrélation entre ces deux facteurs est médiocre 198. Il faut mentionner que les taux de SM-C, mesurés par radiorécepteur dans l'acromégalie, sont en moyenne plus élevés que ceux trouvés par dosage biologique 189 ; l'hypothèse d'un facteur sérique inhibant l'incorporation de sulfate dans le cartilage est avancée 3-16-33-68-70-197.

Le traitement (chirurgical ou par radiothérapie) abaisse l'activité SM-B dans la mesure où il abaisse le taux de GH 197.

## 2) perturbations paradoxales du couple GH-SM :

a) circonstances associant un abaissement de la SM et une GH normale ou élevée :

• nanisme de Laron : c'est une maladie caractérisée par un phénotype de nanisme hypophysaire . Toutefois, la GH mesurée par méthode radioimmunologique est élevée et le taux de SM est abaissé 95-21-23-38-13-90-57-130-.

La GH exogène est incapable d'augmenter l'activité SM plasmatique 28-180.

La GH exogène semble également incapable d'exercer normalement ses effets métaboliques habituels (excrétion azotée urinaire, rapport Ca/P urinaire, hydroxyprolynurie) 24-96-114-180 .

L'hypothèse la plus souvent admise est celle d'une anomalie des récepteurs à la GH dans les tissus périphériques ; une anomalie structurale de GH est peu probable 8-41-124 .

L'élévation du taux de GH serait une conséquence de l'abaissement des taux de



SM (feed-back négatif) <sup>24-169</sup>.

. Malnutrition-Kwashiorkor-Marasme : dans ces trois syndromes l'activité SM plasmatique est abaissée ; la GH est normale ou augmentée ; au stade avancé elle peut en fin de compte être abaissée . Sous l'effet du traitement les taux de SM se normalisent parallèlement à la transferrine <sup>63-82-104-126-169-180</sup>,

La présence d'un inhibiteur sérique de l'activité SM sur le cartilage a été mise en évidence dans certains cas <sup>82 - 180</sup> . L'inhibiteur sérique, constaté 10 fois sur 27 cas de malnutrition par Hintz <sup>82</sup>, disparaît progressivement et complètement lors du traitement ; la normalisation de l'activité SM est obtenue parallèlement en 39 à 50 jours de traitement.

Ces constatations sont à rapprocher des études expérimentales chez le rat, mettant en évidence, en période de restriction calorique et (ou) protéique ainsi qu'en période de jeûne, une baisse de l'activité SM plasmatique ; cette baisse est parallèle à la restriction de l'apport protéique <sup>112-119-166-155</sup>.

La présence d'inhibiteur sérique de l'activité SM plasmatique a été prouvée pour la première fois chez le rat <sup>144</sup> .

. Maladie cœliaque-Malabsorption intestinale : l'activité SM plasmatique dans la maladie cœliaque est abaissée <sup>92-99</sup> . Dans la majorité des observations, la sécrétion de GH est insuffisante <sup>184</sup> . La physiopathologie des perturbations de la SM et de la GH reste hypothétique.

. Insuffisance rénale : les enfants présentant une IRC avec retard de croissance ont un abaissement de l'activité SM plasmatique <sup>141-163</sup> .

La dialyse ou la transplantation rénale normalisent l'activité SM plasmatique, sans modifier significativement la GH, toujours normale ; la normalisation de la SM est parfois contemporaine d'une augmentation de la vitesse de croissance <sup>118-141-163</sup> .

La SM et la vitesse de croissance sont normales chez les enfants dont la filtration glomérulaire est supérieure à 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

L'hypothèse d'un facteur sérique inhibant l'activité SM plasmatique est avancée <sup>165</sup> compte tenu des taux de SM-A trouvés normaux par méthode de radiorécepteur contrastant avec des taux bas d'activité SM-A plasmatique chez les mêmes indi-





vidus. Une autre hypothèse, plus satisfaisante, est avancée : l'IRC abaissant la clearance des sulfates, le taux des sulfates sanguins se trouverait augmenté et modifierait les tests biologiques basés sur l'incorporation des sulfates<sup>109-187</sup>.

. Hépatopathies : la cirrhose hépatique, les hépatites aiguës peuvent s'accompagner d'un abaissement de la SM. La GH est normale ou augmentée<sup>16-151-163-167-196</sup>.

. Syndrome de cachexie d'origine diencephalique (diencephalic syndrome of emaciation) (tumeur cachectisante) : la GH de base est élevée, la SM est basse et ne remonte pas sous GH exogène. La nature de l'anomalie n'est pas connue<sup>65</sup>.

Les troubles observés sur le plan biologique évoquent ceux observés dans le nanisme de Laron.

. Diabète : L'abaissement de l'activité SM plasmatique est signalée par Lecornu dans le diabète insulino-prive ; l'insulinothérapie semble normaliser l'activité SM plasmatique<sup>97-</sup>.

Chez 30 enfants (18 garçons, 12 filles) présentant un diabète insulino-prive traité, sans retard de croissance, avec un A.O dont le retard n'excède pas un an par rapport à l'A.C, l'activité SM plasmatique est trouvée normale pour l'âge par Kastrup ( $SM = 0.87 \pm 0.21$  ;  $N = 1.0 \pm 0.19$ ) . L'activité SM plasmatique dosée au moment du diagnostic, avant traitement par l'insuline, est trouvée abaissée (0.30). L'excrétion de GH urinaire est légèrement augmentée<sup>90</sup>.

Récemment des travaux chez le rat diabétique suggèrent que l'abaissement de l'activité SM plasmatique ne correspond pas à un abaissement vrai de la SM, mais à la présence d'un inhibiteur sérique de l'activité SM plasmatique<sup>119</sup>. Le rôle de l'insulinopénie initialement proposé pour expliquer l'abaissement de l'activité SM plasmatique et le retard de croissance<sup>120</sup> est donc remis en question.

#### b) Circonstances associant une augmentation de la GH et une diminution de la SM :

- Craniopharyngiome : la croissance paradoxale des craniopharyngiome après chirurgie se manifeste alors qu'il n'y a pas de GH déductible par dosage radio-immunologique dans le plasma et que l'activité SM plasmatique est le plus souvent normale. Le rôle de l'insuline est avancé pour expliquer la croissance et la nor-





malisation de la SM <sup>13-20-48-91-173-179</sup>.

La prolactine ne semble pas intervenir sur le niveau de la SM <sup>20-48</sup>.

- Puberté précoce : l'augmentation de l'activité SM plasmatique est signalée dans les pubertés précoces, qu'elles soient idiopathiques ou secondaires à une hyperplasie congénitale des surrénales (déficit en 21 hydroxylase) ; la corrélation entre SM et A.O d'une part, SM et vitesse de croissance d'autre part est très bonne <sup>152</sup>.

### 3) Circonstances diverses comportant une taille anormale :

La SM et la GH sont normales dans :

- le retard de croissance constitutionnel <sup>97</sup>
- le gigantisme cérébral <sup>16-97-98-139-180</sup>
- le nanisme par carence affective <sup>127-182</sup>
- le syndrome de Turner <sup>97-139-4</sup> . Il faut préciser que l'œstrogénothérapie abaisse secondairement l'activité SM plasmatique, avec une augmentation secondaire de GH (feed-back négatif) <sup>139</sup> . L'hypothèse d'une baisse de réceptivité des cellules cibles à la SM a été avancée pour expliquer la petite taille <sup>4-70</sup>.
- l'hypoparathyroïdie <sup>176</sup>
- la race des noirs pygmées <sup>21</sup>
- l'hypothyroïdie <sup>6-165</sup> . On pense à une action directe des hormones thyroïdiennes sur le cartilage <sup>6</sup>
- le syndrome de Lesh-Nyhan <sup>158</sup>
- l'achondroplasie <sup>85</sup>
- le syndrome du nouveau-né de mère alcoolique où la dysmaturité est sévère <sup>174</sup>.

Nous rapportons enfin les taux anormaux de SM et GH dans les ostéosarcomes dont fait état Scranton et leur normalisation sous œstrogénothérapie <sup>153</sup>.

Nous signalons aussi les taux de SM légèrement abaissés (en moyenne) dans la scoliose idiopathique par rapport à la moyenne des témoins normaux du même âge <sup>160-195</sup>.



4) Intérêt du test à la GH exogène avec étude de la SM :

En conclusion sur ce chapitre, nous voulons insister sur l'importance que peut revêtir, devant un nanisme harmonieux, l'étude de la SM par le test à la GH exogène après dosages de base de GH et de SM. Ce test nous apporte de précieux renseignements sur les relations du couple GH-SM, donc sur la physiopathologie du nanisme.

Voici 4 types de tests effectués dans le cadre du nanisme hypophysaire (déficit en GH) et leurs résultats :

a) selon Schimpf et al. (J. Clin. Endocrinal. Metab 46 : 173, 1978)

protocole : GH une seule IM de 6 mg/m<sup>2</sup>

|    | temps (heure)                                             | 0    | 2    | 6    | 24   |
|----|-----------------------------------------------------------|------|------|------|------|
| SM | déficit partiel en GH<br>(GH= 3 à 11 ng sous stimulation) | 0.73 |      | 0.92 |      |
|    | déficit total GH<br>(GH 3 ng sous stimulation)            | 0.50 | 0.33 | 0.56 | 0.84 |

b) selon Takano, K. et al. (Endocrinal Jap. 24 : 359, 1977)

protocole : une seule IM de GH - dosage de SM 24 h après  
6 malades avec déficit en GH (nanisme hyophysaire idiopathique)

|                          | quantité injectée de GH<br>(mg) | 1    | 2    | 4    | 8    |
|--------------------------|---------------------------------|------|------|------|------|
| SM<br>moyennes) avant GH |                                 | 0.36 | 0.36 | 0.36 | 0.36 |
| 24 h après GH            |                                 | 0.45 | 0.68 | 0.71 | 1.03 |



c) selon Schimpf et al. (Horm. Metab. Res. 6 : 494, 1974)

protocole : GH 3 mg/j/3 jours

6 nanismes hypophysaires

SM (moyenne) : . avant = 0.36

. 24 h après dernière IM = 0.66 SM 1.55

d) selon Lecornu (Arch. Franç. Pediat. 30 : 595, 1973)

protocole : GH 5 mg IM 3 fois par semaine

4 malades (nanisme hypophysaire)

|                | avant GH | après 1 mois<br>sous GH | après 3 mois<br>sous GH | 1 mois<br>après arrêt<br>GH |
|----------------|----------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| SM ( moyenne ) | 0.17     | 0.58                    | 1.14                    | 0.25                        |

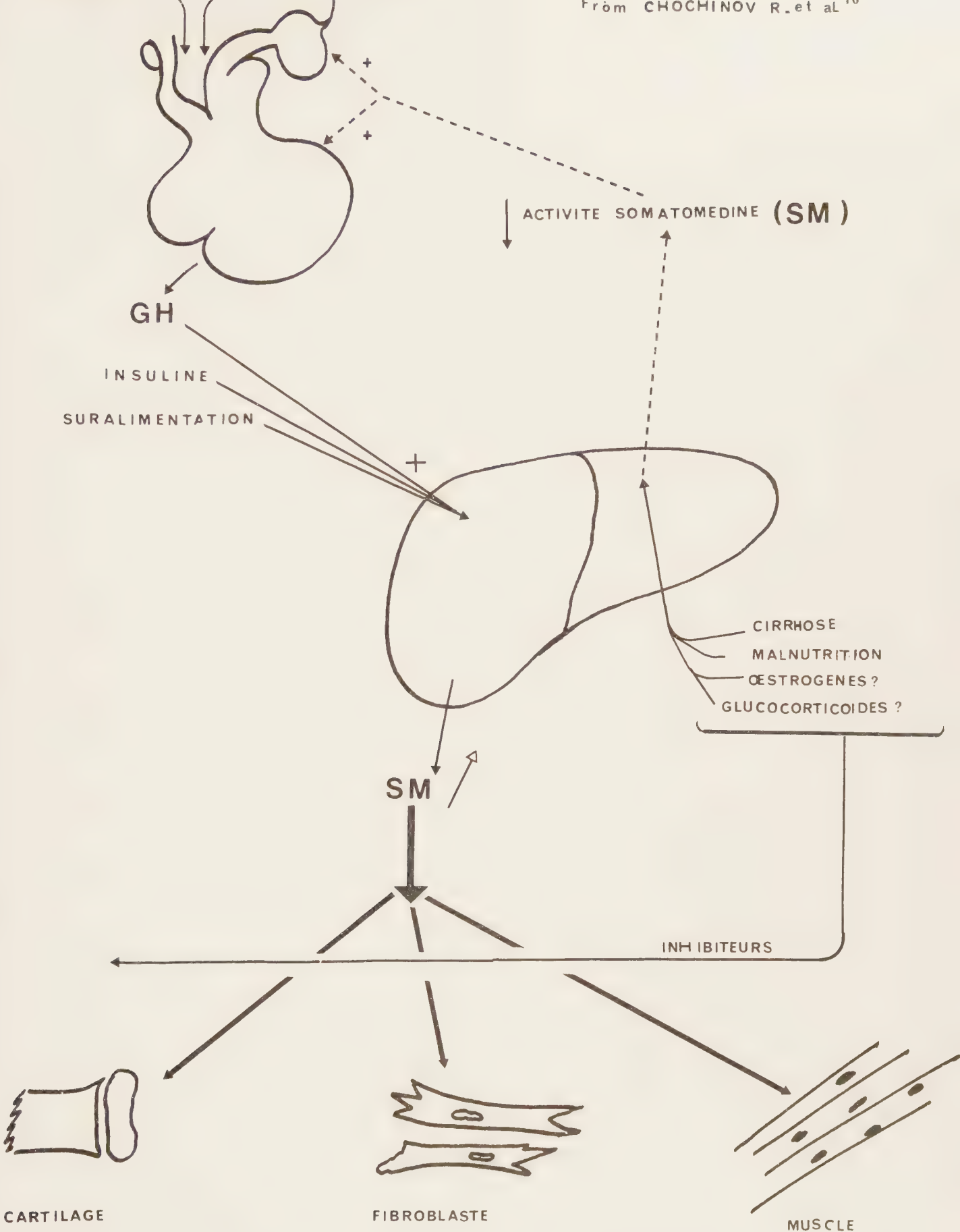
Ce test permet d'explorer, outre les taux de base de GH et de SM, la capacité de génération de SM et, dans une certaine mesure, l'efficacité thérapeutique dans les nanismes hypophysaires par déficit en GH. Ce test peut permettre d'éclairer d'un jour nouveau l'abord diagnostique de certains retards de croissance.





GHRF + - GHIF

From CHOCHINOV R. et al<sup>16</sup>



## Régulation SM



- MATERIEL ET METHODES -

---



## I - MATERIEL

Notre travail porte sur 4 enfants : 2 garçons et 2 filles. Tous les quatre présentaient un retard de croissance, motif de la première hospitalisation.

## II - METHODES

### A - Bilan Biologique :

=====

1) Epreuve de stimulation de la sécrétion de GH : les épreuves réalisées sont variables selon les observations.

La GH plasmatique a été dosée par Mme le Docteur Ruitton (Laboratoire du pavillon S bis, H.E.H. et Laboratoire du Professeur J. Bertrand, INSERM - Hôpital Debrousse) .

La méthode utilisée est une méthode de dosage radioimmunologique avec doubles anticorps dérivée de celle de Schalch et Parker excentrée avec des réactifs fournis sous forme de Kit par Sorin-Co, Italie .

Le dosage de la GH est associé suivant les épreuves :

- au dosage de l'insuline plasmatique réalisé dans le Laboratoire du pavillon S bis H.E.H. et Laboratoire du Professeur J. Bertrand, INSERM, Hôpital Debrousse .

L'insuline a été mesurée par une méthode radioimmunologique dérivée de celle de Hales et Randle utilisant des réactifs fournis par "the radiochemical Centre. Amersham sous forme de Kit".

- au dosage du cortisol plasmatique réalisé dans le Laboratoire du Professeur J. Bertrand, INSERM, Hôpital Debrousse, selon la méthode par compétition de Murphy.

- au dosage des NEFA plasmatiques réalisé dans le Laboratoire du Professeur Creyssel de H.E.H. (méthode de Ducombe : Clin. Chim., Acta 1964, 9, 122-125).





- au dosage de la glycémie (glucose oxydase)

Les différentes épreuves de stimulation de l'hormone de croissance sont les suivantes :

a) Hyperglycémie provoquée per os : prise de 1.5 g de glucose par Kg avec dosage de la glycémie, des NEFA, de l'insuline et de la GH aux temps 0, 15 mn, 30 mn, 45 mn, 60 mn, 90 mn, 2 h, 3 h, 4 h.

b) Epreuve de stimulation par l'arginine, protocole du Pr. Bertrand : pendant 30 mn perfusion de 500 mg par Kg d'arginine sous forme d'une solution à 17 %. Auparavant perfusion pendant 90 mn de sérum glucosé (1.5 g par Kg). La glycémie, les NEFA, l'insuline, la GH plasmatique sont mesurés aux temps 0 (avant le début de la perfusion d'arginine), 20 mn, 40 mn, 60 mn, 90 et 120 mn.

c) Epreuve de stimulation couplée par arginine-insuline : cette épreuve a été réalisée pour chacune de nos observations. Elle comprend trois temps :

- d'abord, mise en route d'une perfusion de sérum glucosé : 1.5 g par Kg de poids pendant 90 mn de façon à freiner la GH et à avoir un taux de départ de la GH le plus bas possible ;
- puis perfusion d'arginine débutant aux temps 0 des prélèvements comprenant l'administration intra-veineuse en 30 mn d'une solution d'arginine à 17 % (0.5 g/Kg) ;
- une injection d'insuline (0.2 unités par Kg) faite au temps 0.

Les dosages de GH, glycémie, NEFA, cortisol sont faits aux temps 0 (avant toute injection de médicament), à 20 mn, 30 mn, 40 mn, 60 mn, 90mn et 120 mn.

L'étude de cette méthode de dosage de l'hormone de croissance conduit à admettre que le taux maximal normal de GH, au cours de la stimulation combinée d'arginine et d'insuline, doit être supérieur à 10 nanogrammes par millilitre.

2) Epreuve de stimulation de la sécrétion corticotrope par le test à la Métopirone

L'administration des comprimés de métopirone se fait selon le schéma suivant :

- aux enfants de moins de 5 kg, on donne 8 comprimés (le comprimé étant dosé à 0.25 g) ;
- aux enfants de moins de 10 ans ou de moins de 30 kg, on donne 16 comprimés ;
- aux enfants de plus de 10 ans ou de plus de 30 kg, on donne 16 comprimés.

Le dosage des corticoïdes urinaires a été fait dans le service du Pr Bertrand



Il comporte :

- . le dosage des 17 cétostéroïdes (méthode de Norymberski - Appleby-Few)  
valeur normale chez l'enfant = taux moyen 3, limites à 0.1 à 10 mg/24 h ; ce  
taux est multiplié par 3 à 4 sous métopyrone.
- . le dosage des corticoïdes cétogéniques en C 17 (méthode de Norymberski -  
Appleby Few). Valeur normale chez l'enfant = taux moyen 5 mg/24 h, limites  
1 à 12 mg/24 h, multiplié par 3 à 4 sous métopyrone.
- . le dosage des 17 OH Corticostéroïdes (chromogènes Porter et Silber). Valeur  
normale chez l'enfant = 0.25 à 2.5 mg/24 h, multiplié par 3 sous métopyrone.

L'ACTH a été dosée par méthode radioimmunologique (Laboratoire Pr. J. Bertrand, INSERM, Hôpital Debrousse, référence : ACTH ou ACTHK-M), le jour et le lendemain de la prise de métopyrone.

Les résultats sont très variables en fonction de l'âge, mais on considère comme normale, le matin, une valeur à 100 pg/ml. Le taux d'ACTH est multiplié par 2 à 3 sous métopyrone.

Pour cette épreuve, on arrête tout médicament risquant d'interférer, notamment la chlopromazine, les phényl-hydantoïnes et surtout les stéroïdes ou cortico-trophines.

### 3) Epreuve de stimulation de la sécrétion de FSH-LH par le test au LH-RH :

Le dosage des hormones hypophysaires, après stimulation par le releasing factor (LH-RH), a été pratiqué par le service de radio-pharmacie et radio-analyse du Centre de Médecine Nucléaire du Professeur Bizollon, selon la technique radioimmunologique du Professeur Franchimont. La plupart des dosages ont été réalisés par le Docteur Claustrat.

Les hormones hypophysaires FSH et LH sont marquées à 125 I (activité spécifique 150 uc/ug). Elles proviennent de l'Institut de Radioéléments (I.R.E.) de Fleurus en Belgique.

Le sérum anti FSH et anti LH est préparé, chez le lapin, au National Institute of Health-Belthesda (U.S.A.).



Le standard est étalonné par rapport à la seconde IRP-HMG de la World Health Organization Mill Hill à Londres.

Les dilutions se font au tampon phosphate : pH = 7.4, 0.05 M selon SOERASEN 5 % de B.S.A.

On précipite le complexe Ag.Ac par du sérum d'âne anti-lapin.

Sensibilité de la méthode ; 1.2 mU/ml pour FSH  
1.5 mU/ml pour LH

Au point de vue de la réalisation, le test au LH-RF comprend l'injection intra-veineuse directe, en 3 à 5 minutes, de 150 microgrammes de LH-RF Roussel.

Les dosages de FSH-LH sont réalisés 10 mn avant l'injection intra-veineuse de LH-RF, aux temps 0 (juste avant l'injection), puis à 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 et 180 minutes.

L'évolution de la réponse LH et FSH à la LH-RH de la naissance à l'âge adulte est rapportée dans les annales de pédiatrie 1976, 37, 461 (évolution de la réponse FSH et LH à la LH-RH chez l'homme et la femme de la naissance à l'âge adulte : H. Plauchu, B. Claustrat, L. David, M. David).

#### 4) Exploration de la fonction thyroïdienne :

##### a) dosage de TSH sous TRH (thyreotropin-releasing hormon)

Ce dosage a été réalisé dans le service de radio-pharmacie et de radio-analyse du Centre de Médecine Nucléaire du Pr. Bizollon. La plupart des dosages ont été faits par le Docteur Claustrat.

La méthode est une méthode radioimmunologique à double anticorps : anticorps anti TSH humaine de lapin (préparation antigénique Calbiochem) ; standard préparation de standard A, MRC, hormone marquée 125 I I.R.E. Fleurus, Belgique. Activité spécifique 150 microcuri par microgramme.

Normalement, à la vingtième minute, la TSH plasmatique atteint son maximum compris entre 10 et 20 uU/ml.





b) exploration thyroïdienne in vitro : elle a été faite dans le service du Professeur Bizollon, service de radio-pharmacie et de radio-analyse.

- T4 = Kit-Tetra-TAB-RIA (Nuclear Medical Laboratories)- Valeur normale = de 5.5 à 13 ug/100 ml

- Test au T3 = Kit TRIOSORB-R-M-125 (Abbott)- Valeur normale = de 26 à 37 % de captation

- T3 RIA = Kit LEPETIT - Valeur normale = de 0.9 à 2 mg/ml

- Iode thyroxinien - Valeur normale = de 3.5 à 8.5 ug/100 ml

c) iode hormonale : elle a été mesurée au Centre d'Etude Nucléaire de Grenoble par activation. Valeur normale 4 ug/100 ml

5) Détermination de l'activité rénine plasmatique (Laboratoires de Physiologie A, Professeur J.F. CIER)

L'activité rénine plasmatique est déterminée par méthode radioimmunologique. Les valeurs sont exprimées en nanogrammes d'Angiotensine I libérée par litre de plasma, par minute d'incubation. Le sujet doit être en régime normosodé, couché depuis 12 heures.

Les valeurs normales observées sont les suivantes :

| âge             | 0-3 mois       | 3-12 m       | 1-3 ans      | 3-5 ans      | 5-7 ans          | 7-9 ans          | 9-15 ans   |
|-----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|------------------|------------------|------------|
| activité rénine | 524            | 150          | 108          | 103          | 54               | 36               | 33.9       |
| variations      | + 140<br>- 140 | + 28<br>- 28 | + 40<br>- 40 | + 44<br>- 44 | + 10.6<br>- 10.6 | + 10.1<br>- 10.1 | + 9<br>- 9 |

6) Dosage de l'Aldostérone Plasmatique (Centre de Médecine Nucléaire, Professeur Ch.A. Bizollon)

Technique radioimmunologique en phase solide

Valeurs normales = sujet couché : 15 à 30 picogrammes/ml  
sujet debout : 100 à 150 picogrammes/ml



7) Dosage de DHA (dehydroépiandrosterone), du Sulfate de DHA (DHA-S) et de Testostérone plasmatiques :

a) DHA plasmatique : elle a été dosée par le Docteur De Peretti, par méthode radioimmunologique (Laboratoire de Biochimie Endocrinologique, Pr. Bertrand-Hôpital Debrousse).

Les taux de DHA plasmatique sont variables dans le temps. Ils sont relativement hauts à la naissance, décroissent pendant la petite enfance, remontent ensuite progressivement. La réascension du taux de DHA signe la puberté surrénalienne, se faisant avant l'apparition de tous signes cliniques de puberté :

. chez l'adulte : homme DHA =  $642 \pm 112$  ng/100 ml

femme DHA =  $515 \pm 107$  ng/100 ml

. chez l'enfant : DHA = les résultats normaux en fonction de l'âge sont rapportés dans la figure - page 45.

b) DHA-S plasmatique : elle a été dosée par méthode radioimmunologique (sans chromatographie) dans le même laboratoire.

Les résultats normaux, chez l'enfant de 1 à 6 ans, sont de 2.8 microgrammes par 100 ml (limites 0.25-13 microgrammes pour 100 ml) ; chez l'homme ils sont de 224 microgrammes pour 100 ml (limites 104-448 microgrammes pour 100 ml).

c) Testostérone plasmatique : elle a été dosée par méthode radioimmunologique par le Docteur Forest dans le laboratoire du Pr. J. Bertrand, hôpital Debrousse.

résultats normaux (ng/100 ml) : adultes . homme = 600 (330-880)

. femme = 50 (30-70)

enfants prépubères = 20 (8-30)

8) Mesure de l'activité Somatomédine plasmatique :

Nous remercions le Docteur Lecornu qui a effectué les dosages de la somatomédine C. La technique est détaillée dans le chapitre 2 page

Résultats : Les chiffres de références sont ceux d'une série de 33 enfants âgés de 4 à 20 ans (18 garçons, 13 filles) dont l'âge statural est égal à l'âge chronologique.



Ces enfants n'ont aucune atteinte endocrinienne cliniquement décelable. La valeur moyenne observée est : 0.91 ; la variance est élevée, égale à 0.125. La dispersion est grande ; les valeurs extrêmes observées sont 0.40 pour la valeur la plus basse, 1.70 pour la valeur la plus haute.

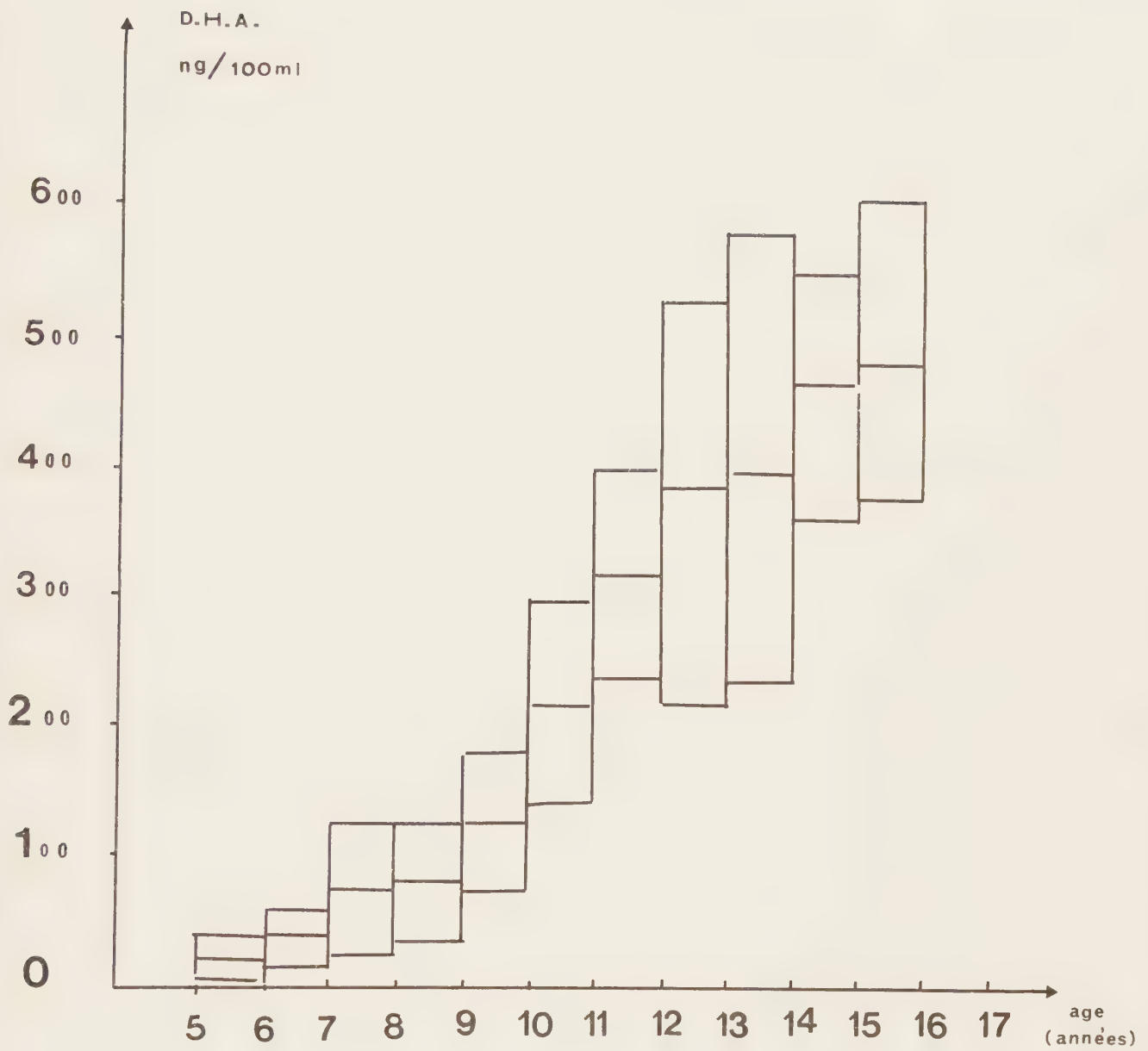
#### B - Mesures auxo-radiologiques :

=====

1) Taille : la mesure de la taille, pour nos 4 observations, a été faite enfant couché le plus souvent. Les tailles et les poids ont été rapportés sur les courbes de croissance somatique établies par les Docteurs M. SEMPE et G. PEDRON. Les courbes de vélocité de croissance ont été établies en rapportant l'accroissement annuel donné par la différence entre les valeurs obtenues aux anniversaires reportée à l'âge de la seconde mesure considérée sur les courbes d'accroissement staturo-pondéral (C.I.E. Paris, Dr. Sempe, Dr. Pedron).

2) Age osseux : il est établi d'après la croissance et la maturation des os sur une radiographie du poignet droit. Il a été calculé selon la méthode du Docteur SEMPE, d'après les standards établis par Tanner. Les âges osseux ont été calculés par le Docteur RENAUD. La vélocité d'âge osseux a été mesurée par le rapport âge statural - âge osseux.





VALEURS NORMALES D.H.A. ( $\pm 1$  DS) POUR CHAQUE TRANCHE D'ÂGE

A. EVRARD (THESE LYON 1977)<sup>44</sup>.





- OBSERVATIONS -

---



PREMIERE OBSERVATION - Service Professeur FRANCOIS

---

FR 16845

Zineb B..., née le 17.05.1961, est la 2ème d'une famille de 10 enfants, de parents non consanguins d'origine algérienne.

Elle est adressée dans le service à l'âge de 11 ans et 9 mois par la médecine scolaire pour retard staturo-pondéral.

Antécédents familiaux :

=====

Les parents et la fratrie sont en bonne santé mais de petite taille (en moyenne - 2 DS).

Antécédents personnels :

=====

Elle naît à terme ; la présentation est céphalique, sans autre précision sur la naissance ; on ne note aucun antécédent médical ou chirurgical. L'éveil psychomoteur s'effectue normalement.

1ère période : février 1973-mars 1974 (consultations)

=====

Zineb est admise pour investigation d'un retard staturo-pondéral.

L'étude de la courbe de développement staturo-pondéral montre une accentuation progressive du retard statural et pondéral (cf. courbe page 48-49.50).

|                  |                                |                        |
|------------------|--------------------------------|------------------------|
| <u>17/2/73</u> ; | A.C. = 11 ans 9 mois           | T = 119 cm             |
|                  | A.S. = 7 ans 2 mois (- 5 DS)   | SI = 59                |
|                  | A.O. = 7 ans 8 mois (- 4 DS)   | $\frac{SS}{SI} = 1,01$ |
|                  | A.P. = 7 ans 3 mois (- 2,5 DS) |                        |
|                  | E = 114 cm                     | BA = 24 cm             |
|                  |                                | BT = 21 cm             |

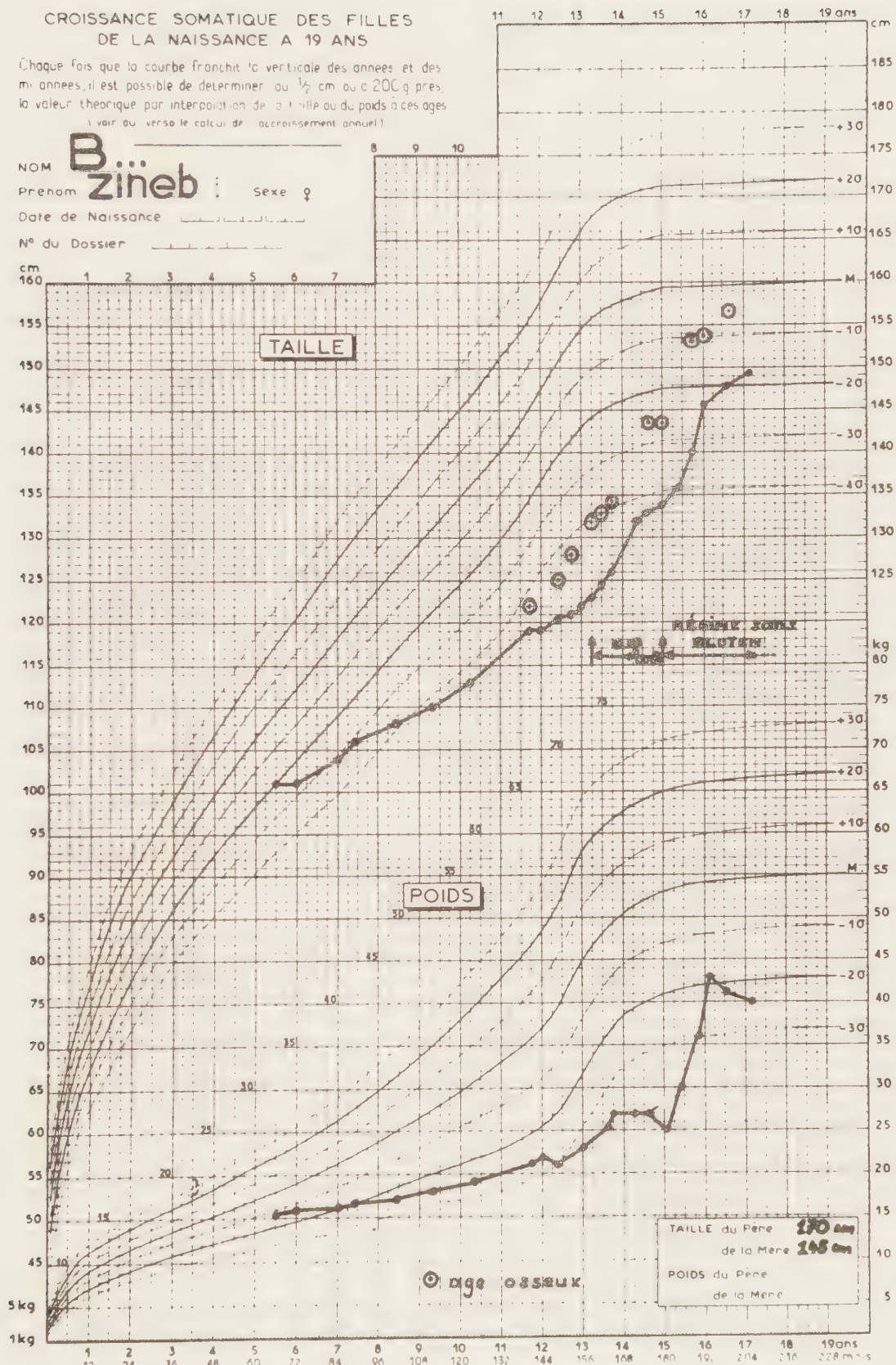
L'interrogatoire est négatif ; il n'y a pas de diarrhée, pas de trouble fonctionnel.



# CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 19 ANS

Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des  
mois, il est possible de déterminer, au 1/2 cm ou à 200 g près,  
la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces ages  
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel).

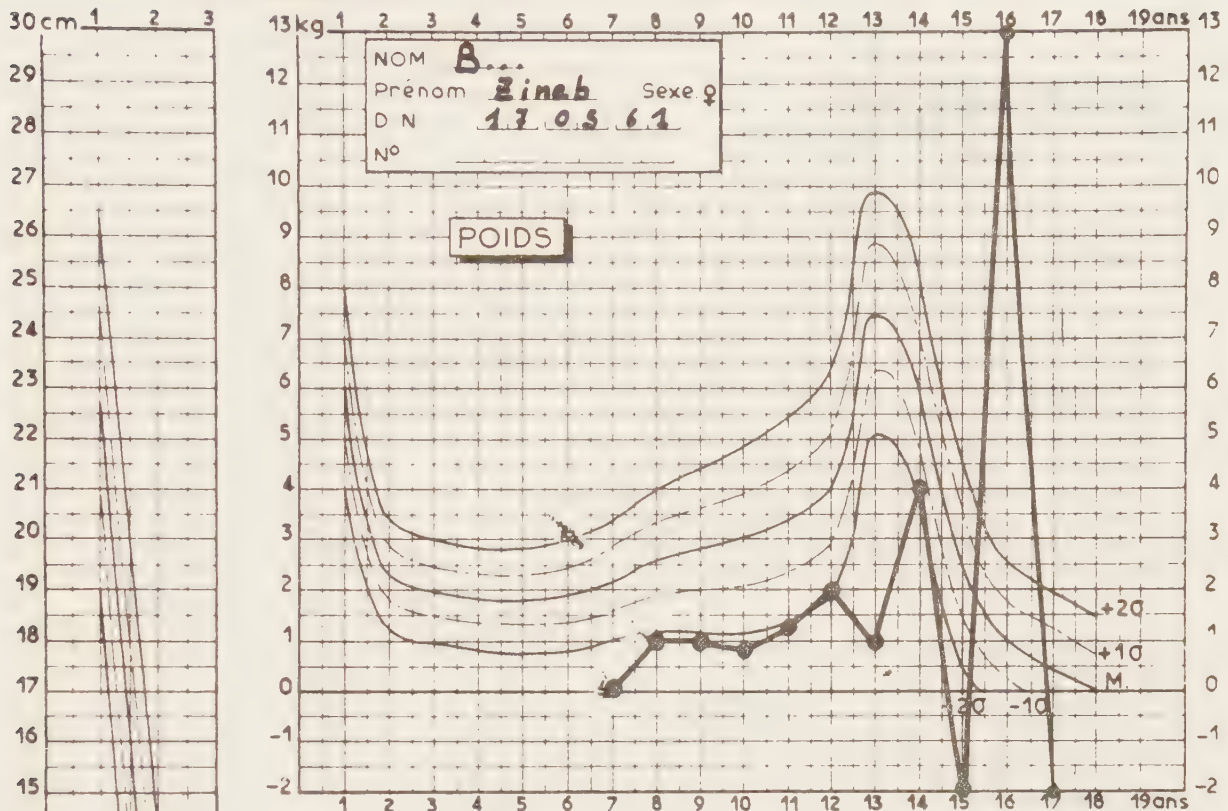
NOM **B. Zineb**  
Prenom **Zineb** Sexe **♀**  
Date de Naissance **1970**  
N° du Dossier **1970**



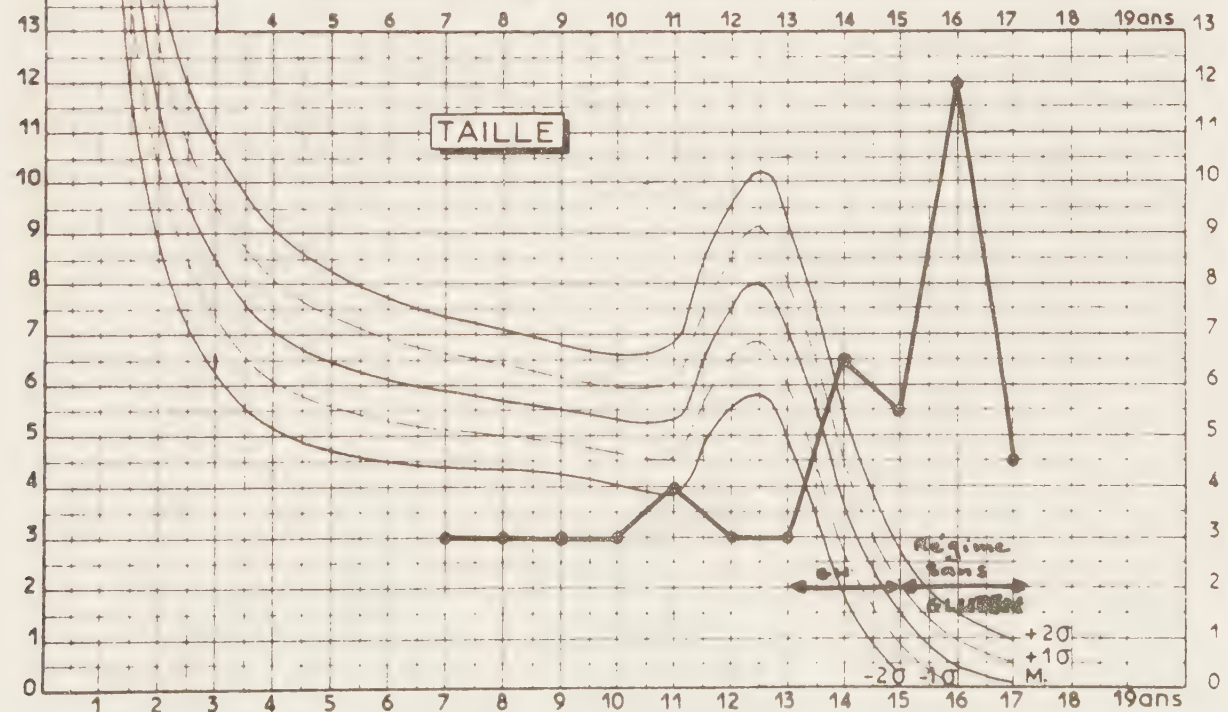




# ACCROISSEMENT STATURO - PONDÉRAL DES FILLES



L'accroissement annuel est donné par la différence entre les valeurs obtenues aux anniversaires (ou aux mi-années) reportée à l'âge de la seconde mesure considérée





# CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 19 ANS

On a utilisé pour la construction de ces courbes  
une série de 100 filles de 19 ans, appartenant à  
des familles d'origine algérienne, marocaine ou tunisienne.

NOM

Prenom

Sexe ♀

Date de Naissance

N° du Dossier

cm

160

155

150

145

140

135

130

125

120

115

110

105

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

5

1kg

5kg

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270



L'examen clinique montre un retard harmonieux sans dysmorphie. La T.A. = 100/55.  
Le reste de l'examen somatique complet est normal. Il n'y a aucun signe pubertaire.

Examens complémentaires :

-----  
radiographie thorax (F) = N

radiographie du crâne (F + P) = N

G.R. =  $3M7000.000/mm^3$     Hb = 8g/ml    HCM = 22 pg    GB =  $8.400/mm^3$

PN = 58 %    PE = 2 %    PB = 3 %    L = 33 %    M = 4 %

fer sérique = 30 gammas/100 ml    Ca = 86 mg/l    P = 33 mg/l

phosphatases alcalines = 96 UI/l    Prot. = 70 g/l    urée = 0.10 g/l

pH = 7.38    R.A. = 19.2 meq/l    uroculture = stérile

cytochimie urinaire = N    électrophorèse hémoglobine = N

présence du corpuscule de BARR dans 26 % des cellules

caryotype normal = 46 XX

bilan endocrinien = cf. tableau 1 page 60

Conclusion : les diagnostics de syndrome de Turner et de nanisme hypophysaire  
sont écartés. Mise au traitement de "Fumafer".

2ème période : mars 1974 - septembre 1974.

=====

Complément d'investigations endocriniennes et digestives.

25/3/74 : A.C. = 12 ans 10 mois

A.O. = 8 ans 9 mois

T = 121 cm (+ 2 cm en 1 mois = - 5 DS)

P = 22.6 Kg (- 3 DS)

A.S. = 7 ans 7 mois

SI = 62 cm     $\frac{SI}{SS} = 1$

BA = 25 cm

BT = 20.5 cm

Stade pubertaire : S1 A1 P1

A l'examen clinique on note une discrète cyphoscoliose dorsolombaire (gym-  
nastique rééducative).





Le bilan endocrinien (tableau 2 page 61 ) comporte une étude de l'activité somatomédine du plasma sous GH exogène ainsi qu'un bilan azoté urinaire sous GH exogène ; enfin une stimulation de la sécrétion de GH sous hyperglycémie provoquée orale avec insulinémie.

Le bilan rénal est complété : cytochimie urinaire = N ; compte addis = N ; compte de germes = N ; électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines urinaires = N ; ionogrammes sang et urine = N ; clearance à la Créatinine = 144 ml/mn/1.73 m<sup>2</sup> ; calciurie = 2.6 mg/Kg/24 h ; phosphaturie = 15.9 mg/Kg/24 h ; chromatographie des acides aminés urinaires = N.

Le bilan digestif est complété devant l'anémie hypochrome hyposidérémique persistante malgré le traitement martial (tableau 3 page 62 ).

La radiographie du poignet met en évidence une ostéoporose (cortical Thickness < 5ème percentile).

### Conclusion :

1) Nanisme harmonieux avec déficit en somatomédine sans insuffisance vraie en GH. La remontée de l'activité somatomédine du plasma sous GH exogène incite à instaurer un traitement d'épreuve à la :

hGH (Kabi)

4 mg IM deux fois par semaine à partir du 15/9/1974

2) L'anémie hypochrome hyposidérémique reste inexpliquée. Les Weber, inconstamment positifs, orientent vers une fuite sanguine digestive. Un traitement est entrepris de :

ASCOFER : 3 gélules par jour (= 100 mg Fe élément/J)

On poursuit la gymnastique rééducative (cyphoscoliose).

3ème période : traitement par GH - septembre 1974 - juillet 1976

=====

15/9/1974 : début GH : 8 mg par semaine (2 fois 4 mg IM)

A.C. = 13 ans 4 mois

A.O. = 9 ans 6 mois





A.S. = 7 ans 10 mois

T = 123 cm (+ 2 cm en 6 mois = - 5 DS)

P = 23.5 Kg (- 3.5 DS)

Stades pubertaires : S1 P1 A1

15/11/1974 : hGH : 8 mg par semaine

A.C. = 13 ans 5 mois

A.O. = 9 ans 8 mois

A.S. = 8 ans

T = 124 cm (+ 1 cm en 3 mois = - 5 DS)

P = 24.2 Kg (- 3.5 DS)

Stades pubertaires = S1 A1 P1

Test au L.H-R.H. = 18/11/74 bonne réponse de FSH et LH de type  
prépubertaire

| temps (mn)    | -15  | 0    | 10  | 20  | 30 | 45   | 60  | 90   | 120 | 180 |
|---------------|------|------|-----|-----|----|------|-----|------|-----|-----|
| F.S.H. mUI/ml | 2.6  | 2.3  | 5.3 | 7.3 | 9  | 10.5 | 11  | 12.6 | 8.1 | 6.6 |
| L.H. mUI/ml   | <1.5 | <1.5 | 4.8 | 9.6 | 14 | 13   | 8.6 | 6.6  | 6   | 2.5 |

5/3/1975 : arrêt hGH (fenêtre thérapeutique)

A.C. = 13 ans 9 mois

A.O. = 9 ans 11 mois

A.S. = 8 ans 4 mois

T = 126 cm (+ 3 cm en 6 mois = - 5 DS)

P = 25.2 Kg (- 3.5DS)

Stades pubertaires = P1 S1 A1

- Cycle de GH (20/3/75) : 18 h = 2 ng/ml

1 h après endormissement = 14 ng/ml

2 h après endormissement = 3 ng/ml

- Bilan azoté urinaire : moyenne calculée sur 5 jours

| avant reprise hGH | après reprise hGH | variation |
|-------------------|-------------------|-----------|
| 3.5 g/24 h        | 2.7 g/24 h        | - 23 %    |



- Recherche anticorps anti GH (17/2/75) :

hGH = 14 ng/ml

anticorps = 0.17 % = négatif

21/3/1975 : reprise hGH 12 mg par semaine (3 fois 4 mg IM)

15/9/1975 : arrêt hGH

A.C. = 14 ans 4 mois

A.O. = 11 ans 5 mois

A.S. = 9 ans 6 mois

T = 132 cm (+ 6 cm en 6 mois = - 4.5 DS)

P = 27 Kg (- 3.5 DS)

P1 S1 A1

Le gain de taille en 6 mois est insuffisant sans GH exogène d'autant que le bilan azoté urinaire ne diminue que de 23 % d'une part et que d'autre part la puberté débute et la gymnastique rééducative a réduit la scoliose.

22/12/1975 : reprise de GH 12 mg par semaine (3 fois 4 mg IM)

A.C. = 14 ans 7 mois

A.O. = 11 ans 7 mois

A.S. = 9 ans 8 mois

T = 133 cm (+ 1 cm en 3 mois = - 4.5 DS)

P = 28.5 Kg

Stades pubertaires : P2 S2.5 A1

La GH est reprise devant le ralentissement de croissance depuis l'arrêt du traitement. Corset pour la scoliose.

2/4/1976 : A.C. = 14 ans 11 mois

A.O. = 11 ans 11 mois

A.S. = 9 ans 10 mois

T = 134 cm (+1 cm en 3 mois = - 4 DS)

P = 28.2 Kg (- 4.5 DS)

A1 S3 P2

B.A = 26 cm

B.T = 22 cm



Douleur des deux genoux à l'effort ; examen local négatif. Radiographie : ostéoporose.

VS : 35 mm 1ère heure      GR : 4 M300.000/mm<sup>3</sup>      Hb : 10.6 g/100 ml

HCM : 23 pg      fer sérique : 80 gammas/100 ml

Acide folique : sérum sanguin = 1.5 ng/ ml (N = 4.9 - 21)  
(2/4/76)

sang total = 24.9 ng/ml (N = 94 - 164)

hématies = 67.9 ng/ml (N = 196 - 650)

diminution très importante des taux de folates dans le sérum et les GR ; malade très carencée en acide folique

Vitamine B12 : 275 pg/ml (N = 200 - 1000) D-L Methionine = 9.1 ug/ml  
(N = 8.7 ± 2.5)

Myélogramme : 7/4/1976 - "Lignée érythroblastique (25 - 30 %) très mal hémoglobinisée". Plasmocytose 4 %".

Etude du fer médullaire : pratiquement pas de fer intra ni extra érythroblastique.

Conclusion : très forte présomption de malabsorption. Hospitalisation programmée avec biopsie jéjunale. Mise à FOLDINE\* : 1 cp par jour.

4ème période : 30/6/1976 - Hospitalisation  
=====

A.C. = 15 ans 1 mois

A.O. = 11 ans 6 mois

T = 134.5 cm (+ 0.5 cm en 1 mois 1/1 = - 4.5 DS)  
(+ 12 cm en 19 mois)

P = 26.2 Kg (- 2Kg en 2 mois = - 4 DS)

Stades pubertaires = P3 S2 A1

Eléments cliniques nouveaux :

- asthénie physique, pâleur
- douleurs abdominales; quelques vomissements ; pas de diarrhée; pas de constipation
- douleurs articulaires (chevilles, genoux)





- Température 37° TA = 80 mmHg (maxima)
- Oedème discret des chevilles, signe du godet
- Foie normal; abdomen normal

V.S = 17 mm 1ère heure GR = 4M800.000/mm<sup>3</sup> Hb = 12.3 g/ml  
HCM = 26 pg GB = 13.200 PN = 64 % PE = 1 % L = 29 % M = 6 %  
Fer sérique = 50 µg/100 ml IBC = 330 µg/100 ml

Coefficient de saturation = 15 %

Prot. = 41 g/l Alb. = 19.5 g/l Glob. = 21.5 g/l  $\frac{A}{G} = 0.92$

Ionogramme = normal

Calcium = 79 mg/l Phosphore = 51 mg/l

IgG IgA IgM = normales

Coprocultures = kystes d'Entamoeba Coli

Radiographie poignet et membres inférieurs = ostéoporose (cortical Thickness  
< 5ème percentile)

Bilan fécal des graisses = 4.48 g de lipides/24 h

Chromatographie des lipides dans les selles = en faveur d'un trouble de la  
digestion absorption

Webber = négatifs

Biopsie jéjunale : 19/7/76 (Dr J. Beurlet - Dr Labadie) le fragment de bonne  
taille est bien orienté et montre une muqueuse dédifférenciée, comportant de  
très nombreuses mitoses avec absence totale de structure villositaire. Le  
chorion est très inflammatoire, constitué essentiellement par des plasmocytes.  
En conclusion : muqueuse atrophique de type V. Activité somatomédine du  
plasma (tableau 4 page 63).

Conclusion : maladie coeliaque. Mise au régime sans gluten (22/7/76). Arrêt  
du traitement de GH.

15/12/1976 : consultation

A.C. = 15 ans 7 mois

A.O. = 12 ans 10 mois

T = 140 cm (+ 5.5 cm en 5 mois = - 3 DS)



P = 36.2 Kg (+ 9.100 g en 5 mois = - 4 DS)

Stades pubertaires P4 S2 A1

Acide folique : sérum : 9.85 ng/ml

23/3/1977 : A.C. = 15 ans 10 mois

T = 142 cm (+ 2 cm en 3 mois = - 3 DS)

P = 40 Kg600 (+ 4Kg400 = - 3 DS)

Stades pubertaires P4 S3 A1 1ères règles : 3/2/77

Biopsie jéjunale de contrôle : 6/4/77 (Dr Berger F.) "conclusion :  
atrophie jéjunale sub-totale de type IV"

13/7/1977 : A.C. = 16 ans 2 mois

A.O. = 13 ans

A.S. = 12 ans

T = 146 cm (+11 cm en 12 mois de régime = - 1.5 DS)

P = 43 Kg (+ 18 Kg en 12 mois = - 2 DS)

FSH = 4.2 mUI/ml LH = 3.7 mUI/ml

Oestradiol plasmatique = 68.7 pg/ml

4/1/1978 : A.C. = 16 ans 8 mois

A.O. = 13 ans 5 mois

A.S. = 12 ans 0 mois

T = 148 cm (+2 cm en 6 mois = - 2 DS)  
(+ 13 cm en 19 mois)

P = 41Kg400 (- 1 Kg600 = - 2 DS)

Stades pubertaires = P4 S4 A2

va bien

Fer sérique = 48 µg/100 ml

I.B.C. = 476 µg/100 ml

Coefficient de saturation = 10 %

Acide folique = sérum : 4.8 ng/ml

sang : 59.6 ng/ml

hématies : 157 ng/ml

Traitement : régime coéliqua ASCOFER (3 gélules/j/4mois)

FOLDINE (4 cps/j/4 mois)



05/07/1978 :

=====

A.C. = 17 ans 1 mois

A.O. = 13 ans

A.S. = 12 ans 0 mois

T = 148.5 cm (+0.5 cm en 6 mois = - 2 DS)  
(+ 13.5 cm en 25 mois)

P = 40 Kg (- 1 Kg 400 en 6 mois)

Le régime cœliaque est interrompu depuis 1 mois ; réglée régulièrement.

Fer sérique = 24 ug/100 ml      IBC = 422 ug/100 ml

Coefficient de saturation = 5 %      Ca = 85 mg/l      P = 43 mg/l

Phosphatases alcalines = 570 mUI/ml

Acide Folique (taux bas) = sérum = 2.2 ng/ml  
sang = 61.6 ng/ml

GR = 179.5 ng/ml

Traitement : ASCOFER\* et Vitamine C. Arrêt du régime cœliaque jusqu'au  
7/9/78 (arrêt 3 mois).

7/09/1978 :

=====

A.C. = 17 ans 3 mois

A.O. = 13 ans

A.S. = 12 ans 0 mois

T = 148.5 cm (- 2 DS)

P = 38 Kg 400 (- 2 Kg 900 en 6 mois)

Le régime est interrompu depuis 3 mois sans aucun trouble digestif mais avec  
arrêt des règles et perte pondérale de 2 Kg 900.

Biopsie jéjunale (contrôle) 12/09/78 : atrophie totale type V (Dr. Bouvier)

Acide Folique : sérum = 1.6 ng/ml (N =  $9.2 \pm 4.2$ )

sang = 44.4 ng/ml (N =  $129 \pm 35$ )

hématies = 122.2 ng/ml (N =  $325 \pm 90$ )

Fer sérique = 44 microg/100 ml



I.B.C. = 362 microg/100 ml

Coefficient de saturation = 12 %

GR = 5M01      Hb = 12.4 g/100 ml      Ht = 38.6 %

Conclusion : rechute de la maladie consécutive à l'arrêt du régime. Reprise du régime sans gluten.

Conclusion de la première observation :

=====

Retard staturo-pondéral harmonieux à - 5 DS avec A.C. supérieur à A.O. lui-même supérieur à A.S. Maladie cœliaque sans trouble digestif (atrophie type V à la biopsie jéjunale). GH normale. Activité Somatomédine plasmatique basse. Mise sous régime sans gluten avec accélération de la vitesse de croissance et passage de - 5 à - 2 DS de taille en 25 mois. Normalisation de l'activité Somatomédine plasmatique contemporaine du régime sans gluten.





TABLEAU 1 - Février 1973

Fonction Thyroïdienne : N

PBI = 30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$     T4 = 5.9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$     T3 = 28 %  
ITL = 5.0

Stimulation Hormone de Croissance par Arginine-Insuline :

| Temps<br>(mn)     | -90  | 0    | +20  | +40  | +60  | +90  | +120 |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Glycémie<br>(g/l) | 0.66 | 2.31 | 0.86 | 0.22 | 0.25 | 0.43 | 0.70 |
| hGH<br>(ng/ml)    | 7.5  | 6.5  | 6    | 14   | 15   | 13   | 13.5 |

Caryotype : 46 XX



TABLEAU 2

- TEST hGH EXOGENE - Avril 1974

hGH = 4 mg IM 1 jour sur 3 3 injections

Activité Somatomédine du plasma : avant hGH : 0.21 - 0.51  
après hGH : 0.74

- TEST hGH EXOGENE - Septembre 1974

hGH = 4 mg/j IM pendant 5 jours

Résultats : moyennes calculées sur 5 jours

|                                  | avant hGH | après hGH | variations |
|----------------------------------|-----------|-----------|------------|
| Bilan azoté urinaire<br>(g/24 h) | 7.31      | 6.16      | - 16 %     |
| Hydroxyprolinurie<br>(mg/24 h)   | 35.174    | 29.192    | - 17 %     |
| Diurèse (l/24 h)                 | 1.218     | 1.430     |            |

- TEST DE STIMULATION DE GH PAR HYPERGLYCEMIE

| Temps<br>(mn)                | - 30 | 0    | + 15 | + 30 | + 45 | +75  | + 135 | + 195 | + 225 |
|------------------------------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
| Glycémie<br>(g/l)            | 0.71 | 0.81 | 0.83 | 0.96 | 1.24 | 0.57 | 0.71  | 0.60  | 0.42  |
| GH (ng/ml)                   | 6    | 5    | 6    | 6    | 5.5  | 5.5  | 5.5   | 18    | 19    |
| Insulinémie<br>( $\mu$ U/ml) | 21   | 22   | 32   | 60   | 80   | 49   | 36    | 27    | 18    |

- TEST AU LH-RH - 18 novembre 1974 (150  $\mu$ g LH-RH Roussel IVD)

| Temps (mn)      | -15  | 0    | 10  | 20  | 30 | 45   | 60  | 90   | 120 | 180 |
|-----------------|------|------|-----|-----|----|------|-----|------|-----|-----|
| F.S.H. (mUI/ml) | 2.6  | 2.3  | 5.3 | 7.3 | 9  | 10.5 | 11  | 12.6 | 8.1 | 6.6 |
| L.H (mUI/ml)    | <1.5 | <1.5 | 4.8 | 9.6 | 14 | 13   | 8.6 | 6.6  | 6   | 2.5 |



TABLEAU 3

BILAN DIGESTIF - Mars/Septembre 1974

Examens sanguins :

GR =  $3^M$ 600.000/mm    Hb = 8.4 g/100 ml    H.C.M. 23 pg  
Réticulocytes = 30 %    GB = 8.700/mm<sup>3</sup>    PN = 70 %  
PE = 0 %    PB = 0 %    L = 23 %    M = 7 %    Plaquettes = 193.000/ul  
Prot. = 70 g/l    Ca = 92 g/l    P = 39 mg/l    Fer sérique = 28 µg/100 ml  
IBC = 544 µg/100 ml    Coefficient de saturation = 5 %

Examen des selles :

Weber = 4 négatifs - 1 positif  
Coproculture = N  
Parasitologie = négative

Transit œsogastroduodéal :

Radiographies normales

Rectoscopie :

Normale

Recherche de Diverticule de Meckel par Cinescintigraphie au Technetium  
(Dr. Lanèche)

Recherche négative

Lavement baryté (Dr. J. M. Pouillaude) :

" Il existe un doute sur la possibilité d'un polype sessile au pied du colon gauche".

Colonoscopie (jusqu'au sommet du sigmoïde) :

Normale

La biopsie jéjunale demandée n'a pu être effectuée





TABLEAU 4

ACTIVITE SOMATOMEDINE PLASMATIQUE

(Résultat Normal 0.50 UI)

| DATE       | CIRCONSTANCE                                                                                  | RESULTATS |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 26/03/1974 | sans traitement                                                                               | 0.21      |
| 04/04/1974 | avant GH exogène                                                                              | 0.51      |
| 11/04/1974 | après GH exogène<br>4 mg/ IM le 4/04/74<br>4 mg IM le 7/04/74<br>4 mg IM le 10/04/74          | 0.74      |
| 03/07/1976 | lendemain de la dernière<br>injection de GH (4 mg IM<br>3 fois par semaine pendant<br>6 mois) | 0.36      |
| 13/07/1976 | 7 jours après arrêt GH                                                                        | 0.34      |
| 31/08/1976 | 6 semaines après début<br>régime cœliaque                                                     | 0.72      |
| 15/12/1976 | 5 mois après début<br>régime cœliaque                                                         | 0.72      |



DEUXIEME OBSERVATION - Service Professeur FRANCOIS

---

FR 19849

Philippe B..., né le 21.01.1966, est le 3ème d'une famille de 3 enfants, de parents non consanguins d'origine française.

Antécédents familiaux :

=====

Grand-père paternel : décès d'un Hodgkin

Grand-mère maternelle : asthme - décès à 48 ans

Père (né en 1931) : T = 171 cm. Néoplasme du plancher de la bouche en cours de traitement

Mère (née en 1933) : T = 165 cm. En bonne santé

Fratrie : - Béatrice, fille née le 18/01/1956. P.N. = 3.800 g. Décès à 7 mois d'1 laryngite

- Patrice, garçon né le 11/01/1959. P.N. = 3.700 g. T = 172 cm à 17 ans 1/2. Opéré d'une tumeur bénigne du palais cylindrôme salivaire. Guérison. Bonne santé

- Philippe, garçon

Aucune affection rénale dans la famille. Enquête génétique négative.

Antécédents personnels :

=====

Amygdalectomie en 1972. Adenoïdectomie en 1972. Phimosi en 1973. "R.A.A." en 1971 sans critère biologique. Extencilline pendant 1 an. Rougeole en 1968.

Vaccinations D.T.Coq. - Polio, Variole, BCG, cutis négatives.

1er séjour :

=====

Philippe est hospitalisé en août 1976, à 10 ans et 7 mois, pour bilan étiologique d'un retard staturo-pondéral à -4DS avec anémie.

L'examen clinique met en évidence un nanisme harmonieux. La peau est le siège de quelques naevi. L'examen somatique est dans les limites de la normale. La



pression artérielle est à 80/55 mm de Hg. Les organes génitaux externes sont de type masculin. Le volume testiculaire est à 2 ml. Il n'y a pas de signe de puberté. Enfin, il faut signaler la présence d'un syndrome polyurodipsique remontant à l'âge de 5 ans, ainsi que la notion, malgré le peu de chiffres dont nous disposons, d'une croissance très ralentie depuis 3 à 4 années (longueur des pantalons).

|                      |                       |
|----------------------|-----------------------|
| A.C. = 10 ans 5 mois | T = 116 cm (-4DS)     |
| A.S. = 6 ans 3 mois  | P = 19 Kg (-3 DS)     |
| A.O. = 6 ans 10 mois | PC = 51 cm (- 1.5 DS) |
| E = 111 cm           | $\frac{SS}{SI} = 1$   |

(cf. courbe croissance page 66 )

Les investigations paracliniques vont orienter d'emblée vers une insuffisance rénale chronique devant une hyperazotémie à 1.58 g/l sans le moindre antécédent infectieux urinaire. La diurèse moyenne dans le service est de 2.29 l/24 heures. Les différentes constantes sanguines et hématologiques précisent une anémie normochrome.

GR = 3m3000.000/mm<sup>3</sup>    Hb = 10.0 g/100 ml    HT = 32 %    HCM = 30 pg  
GB = 6700/mm<sup>3</sup>    PN = 68 %    PE = 1 %    PB = 0 %    P.L = 20 %    GL = 3 %  
M = 7 %    Myelocytes = 1 %    Pl = 224.000/mm<sup>3</sup>    Na = 145 meq/l  
K = 3.7 meq/l    Cl = 108 meq/l    R.A. = 14.5 meq/l    Urée = 1.58 g/l  
Créatinine = 34 mg/l    Ca = 95 mg/l    P = 38 mg/l  
Phosphatases alcalines = 660 muI/ml    Fer sérique = 97 meq/100 ml  
I.B.C. = 376 meq/100 ml    Coefficient de saturation = 26 %

Les radiographies du thorax et du crâne sont normales.

F.O. = N

Le champ visuel est normal

P.B.I = 5.0 meq/100 ml    T 3 = 1.55 µg/ml    T 4 = 7.7 meq/100 ml  
Testostérone = 4.6 ng/100 ml    DHA = 29 ng/100 ml

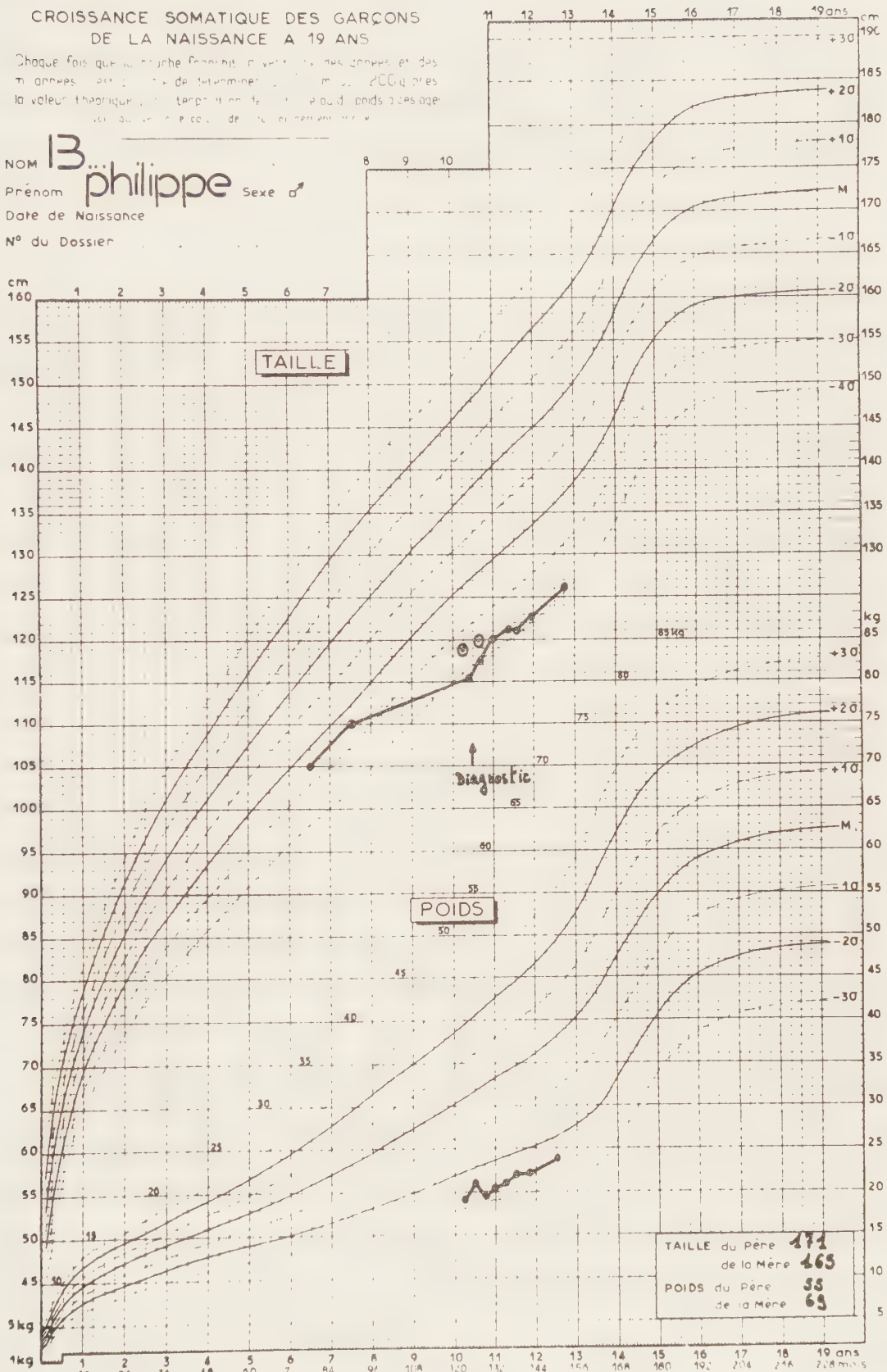
Le bilan rénal est entrepris : tableaux 1, 2, 3 et 4, pages 70, 71, 72, 73



# CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 19 ANS

Chaque fois que la courbe franchit une verticale des années, en des-  
sus ou en dessous de la courbe de référence, il faut noter la valeur théorique  
du poids à cet âge.

NOM **B**  
Prénom **philippe** Sexe **♂**  
Date de Naissance  
N° du Dossier







Conclusion du 1er séjour : retard staturo-pondéral par insuffisance rénale avec aspect histologique de néphrite interstitielle chronique. Néphronophtise probable plutôt qu'hypoplasie rénale ou néphrite interstitielle acquise (toxique ?).

Un régime est instauré avec, quotidiennement, 3 litres d'eau, 2 g de bicarbonate de sodium, 6 gouttes de NaCl, 40 g de protéines et 3 gouttes de Calcamine<sup>R</sup>.

2ème séjour :

=====

Philippe effectue un séjour en octobre 76 pour un contrôle du bilan rénal sous régime et pour complément d'investigations endocriniennes. L'état général est bon; on ne note pas d'élément clinique nouveau. Il n'y a pas d'HTA. La diurèse moyenne est de 3.2 l par 24 h. Radiographies osseuses : ostéodystrophie avec ostéoporose.

Sur le plan biologique : l'urée évolue entre 0.80 g/l et 1 g/l. La natrémie sans supplément de NaCl (6 g/j) évolue entre 140 et 148 meq/l et la chlorémie entre 111 et 114. Les autres constantes ioniques restent dans les limites de la normale. (Ca = 93-97 mg/l - P = 32-40 mg/l - Phosphatases alcalines = 160 muI/ml - K<sup>+</sup> 3.6 - 4 meq/l

La calciurie reste inférieure à 4.5 mg/Kg/24 h

La phosphaturie est entre 10 et 20 mg/Kg/24 h

La clearance du phosphore est à 4.13 ml/mn = 4.86 ml/mn/1.73 m<sup>2</sup> (S = 0.85 m<sup>2</sup>)

La protéinurie de 24 h reste nulle

L'urée urinaire évolue entre 2.4 et 4 g/l

L'activité rénine du plasma, sous 3 g/24 h de NaCl, est à 134 ng/l/mn couché (N 36.5 ± 10 à 10 ans)

Le bilan endocrinien (tableau 5) montre qu'il n'y a pas de retentissement de l'insuffisance rénale sur la sécrétion de GH et d'insuline ; par contre, l'activité somatomédine plasmatique est abaissée.

Conclusion du 2ème séjour : insuffisance rénale avec hyperparathyroïdie secondaire. Retard staturo-pondéral avec somatomédine basse. Incertitude persistante quant à l'étiologie de la néphropathie.



Traitement (par jour) : 3 litres d'eau (supplément), 3 g de NaCl (supplément), 60 g de protéines, 2100 calories au minimum, 3 g de bicarbonate (supplément), 10 gouttes de Calcamine, 500 mg de calcium.

15.12.1976 :

=====

AC = 10ans 11 mois

T = 119.2 cm (- 4 DS)

P = 20 Kg (- 3 DS)

TA = 75/45 mm de Hg

état clinique stationnaire

examen biologique : rénine couché = 79.8 ng/l/mn (N : 36.5  $\pm$  10) (régime : 3 g NaCl + 3 g bicarbonate); pH = 7.39 (plasma); urée = 0.90 g/l; Ca = 90 mg/l; P = 41 mg/l; Phosphatases alcalines = 440 mUI/ml; GR = 3.4 M/ml; Hb = 10.1 g/l; HCM = 31 pg  
poursuite du même traitement.

20.06.1977 :

=====

AC = 11 ans 5 mois

T = 121 cm (- 3.5 DS = + 2 cm en 6 mois)

P = 22 Kg (- 2.5 DS)

bon état général ; examen clinique inchangé ; aucun signe de puberté ;

TA = 95/60 mm Hg ; diurèse moyenne = 2.8 l/24 h ; audiogramme = D = N,

G = hypocousie (catarrhe tubaire ?); bilan biologique : tableau 6 page 75

Conclusion: état stationnaire, même traitement.

15.12.1977 :

=====

AC = 11 ans 11 mois

T = 122.8 cm (+ 1.8 cm en 6 mois = - 4 DS)

P = 22.4 Kg (+ 400 g en 6 mois = - 2.5 DS)

Stades pubertaires A1 S1 P1 ; protéinurie = 0 g/l ; urée 0.91 g/l ; pH = 7.30 ;

Ca = 103 mg/l ; P = 40 mg/l ; phosphatases = 840 mUI/ml

même traitement + Lithiagel ( 1 cuillère à soupe par jour)



16.06.1978 :

=====

AC = 12 ans 5 mois

T = 125 cm (+ 2.2 cm en 6 mois = - 4 DS)

P = 22.5 Kg ( - 2.5 DS)

TA = 95/60 mm Hg

état stationnaire ; numération formule et ionogramme inchangés.

Lipides totaux = 7.65 g/l ; cholestérol = 2.40 g/l ; triglycérides = 2.24 g/l ;

phospholipides = 2.3 g/l

activité plasmatique : 67 ng/l/min (3 g NaCl, 3 g bicarbonate)

aldostérone : supérieures à 2300 (N = 15-30)

25.08.1978 :

=====

AC = 12 ans 7 mois

T = 126.2 cm ( + 5 cm par an = - 4 DS)

P = 23.8 Kg (- 2.5 DS)

bon état général. TA = 100/60 mm de Hg. Diurèse moyenne = 3.0 l/j

sur le plan biologique : urée sanguine = 1.16 - 1.66 g/l ; activité rénine plasmatique =

150 ng/l ; clearance créatinine = 16.79 /ml/mn/1.73 m<sup>2</sup>; clearance inuline =

11.33/ml/mn/1.73 m<sup>2</sup> ; clearance PAH = 30.25/ml/mn/1.73 m<sup>2</sup>.

Les autres constantes sont stationnaires.

Le traitement est poursuivi avec un supplément quotidien de 3 g de NaCl, 3 g de bicarbonate, 5 gouttes de Calcamine, 500 mg de calcium, une cuillère à soupe de Lithiagel.

Conclusion évolutive : état biologique et clinique stationnaire sous traitement.

Conclusion : insuffisance rénale chronique par néphrite interstitielle d'étiologie indéterminée (néphronophtise ?). Retard staturo-pondéral avec abaissement de l'activité somatomédine plasmatique.









TABLEAU 2

| Date                                        | 25/8  | 26/8 | 30/8  |            |
|---------------------------------------------|-------|------|-------|------------|
| Calciurie<br>(mg/Kg/24 h)                   | 4     | 6.1  | 4.2   |            |
| Phosphaturie<br>(mg/Kg/24 h)                | 18    | 35.6 | 23.75 |            |
| Clearance P<br>(ml/mn/1.73 m <sup>2</sup> ) | 10.49 | 14.2 | 9.7   | (N = 8-15) |

Immunoélectrophorèse des urines :

protéines = 0.20 g/l      tracé de type tubulaire net (Pr R. Creyssel)

Chromatographie des acides aminés urinaires :

normale (Pr R. Creyssel)

Activité rénine aldostérone du plasma (sujet couché) :

régime = ClNa : 6 g/ 24 h ; bicarbonate 3 g/l/24 h

activité rénine plasmatique = 240 ng/l/min (N =  $36.5 \pm 10$ )

aldostérone = 474 (N = 15 - 60)

Radiographies osseuses :

présence d'une ostéoporose

Audiogramme :

catarrhe tubaire - élimine formellement un syndrome d'Alport

Electrorétinogramme :

normal



### TABLEAU 3

U.I.V. : (sous perfusion 45 g d'iode) Dr. J.M. Pouillaude

Hypoplasie rénale bilatérale importante    Rein D = 7 cm x 3.5 cm  
Rein G = 7.5 cm x 3.5 cm

Contours rénaux irréguliers

Très mauvaise valeur fonctionnelle des 2 reins ; les calices ne sont  
jamais visibles

L'indice cortical est mesuré à 1 cm

Uretères et vessie distendus (liés à la polyurie)

CYSTOGRAPHIE : Dr. J.M. Pouillaude

Pas de reflux vésico-urétéral. Pas d'anomalie vésicale ou urétérale.

Evacuation post-mictionnelle complète

NEPHROGRAMME ISOTOPIQUE : Dr. B. Lahneche

(Technetium 99 m)

Conclusion : insuffisance rénale importante avec des reins irréguliers de  
volume normal

ARTERIOGRAPHIE RENALE SELECTIVE BILATERALE : Dr. J.M. Pouillaude

Conclusion : altérations vasculaires rénales intraparenchymateuses

importantes et diffuses, qui s'accompagnent d'une perte de la différenciation  
corticomédullaire.



## TABLEAU 4

### BIOPSIE RENALE - Dr. N. Blanc

#### Techniques habituelles:

=====

19 glomérules examinés dont 17 P.A.C., 2 avec quelques anses examinables dont les membranes basales sont très épaissies. Les capsules sont généralement épaissies et feuilletées ++

Tubes : . atrophies +++

- . dilatation +
- . cylindres hyalins rares
- . cylindres épithéliaux rares
- . cylindres granuleux très volumineux ++

Tissus interstitiels : . sclérose +++

- . infiltration inflammatoire à base de cellules mononuclées dont de nombreux plasmocytes, mais par places, présence de polynucléaires et fibrocytes

Vaisseaux : artérioles à trajet tortueux, à media hyperplasique ++ et présentant une endothélite +

Conclusion : aspect histologique de néphrite interstitielle chronique +++ ; groupement des lésions en cicatrices sous capsulaires très caractéristiques ; compatible avec une hypoplasie acquise ou congénitale, mais pas d'élément dysplasique.

#### Immunofluorescence :

=====

Dépôts vasculaires et glomérulaires secondaires

IgA = +    IgG = <sup>+</sup>    IgM = +    IgD et IgE = 0    fibrinogène = 0  
C3 = +    C1' = +    C4 = <sup>±</sup>    Kappa et Lambda = +





# TABLEAU 5 - BILAN ENDOCRINIEN

Juillet 1976 :

=====

A.C. = 10 ans 6 mois      A.O. = 7 ans      A.S. = 7 ans

DHA = 29 ng/100 ml

Testostérone = 4.6 ng/100 ml

Octobre-Novembre 1976 :

=====

. ACTH = 43 pg/ml

. 17 OH-CS urinaires = 1.60 mg/24 h (diurèse = 3200 ml)

. Rénine = 134 ng/l/mn (N =  $36.5 \pm 10$ ) régime = NaCl 3 g/24 h

. Epreuve de stimulation de hGH par Argénine Insuline:

| temps (mn)          | -90  | 0    | +20  | +40  | +60  | +90  | +120 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| glycémie (g/l)      | 1.09 | 4.71 | 1.38 | 0.77 | 0.46 | 0.43 | 0.51 |
| insulinémie (μU/ml) | 14.5 | 96   |      |      |      |      |      |
| hGH (ng/ml)         | 1    | 1    | 1    | 11   | 2    | 16   | 20   |

. Cycle de GH :

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| au coucher                 | 22(ng/ml) |
| 30 mn après endormissement | 2         |
| 60 " " " "                 | 1         |
| 90 " " " "                 | 0.5       |
| 120 " " " "                | 1         |

. Ca = 95 - 100 mg/l

P = 32 - 45 mg/l

Phosphatases = 80 - 100 UI/l

Parathormone (24/10/76) = 24.000 pg/ml (N  $\leq$  1000)

Activité Somatomédine du plasma (Dr. Lecornu) :

=====

3/07/76 = 0.28

22/10/76 = 0.33 (résultats très homogènes pour les 5 rats)



TABLEAU 6 - BILAN JUIN 77

Sang :

=====

G.R = 3 M65    Hb = 10.3 g/100 ml    HT = 30.4 %    CCHM = 33.2  
Urée = 1.34 g/l    K = 5.1 meq/l    Na = 141 meq/l    Cl = 100 meq/l  
Ca = 93 mg/l    P = 40 mg/l    Phosphatases = 56 UI/ml    Gly. = 0.80 g/l  
Prot. = 72 g/l    RA = 19.5 meq/l    Electrophorèse protéines = N  
 $\frac{S}{G}$  = 1.7    pH = 7.34    B.E = -3.5 (3 g de bicarbonate/24 h)

Rénine ( activité plasmatique ) :

=====

134 ng/l/mn (N =  $34 \pm 10$ ) (supplément NaCl 3 g/24 h)

Aldostérone :                    2.500 (N = 15 - 30)

=====

Clearance :                    . Inuline = 23 ml/mn/1.73 m<sup>2</sup>

=====

. PAH = 162 ml/mn/1.73 m<sup>2</sup>

. Créatinine = 20.06 ml/mn/1.73 m<sup>2</sup>

Parathormone :    4200 pg/ml (N < 1000)

=====

Urines :                    . Calciurie = 6 - 7.1 mg/Kg/24 h

=====

. Phosphaturie = 22 - 19.1 mg/Kg/24 h

. Densité = 1001 - 1004 (au réveil)

. Osmolarité = 200 - 250 (au réveil)

. Na = 51 meq/l    K = 10 meq/l    Cl = 38 meq/l    Urée = 6 g/l

. Albumine = 0 g/l    Diurèse = 3.02 l/24 h

. G.B. = 620/mn    G.R. = 620/mn



TROISIEME OBSERVATION - Service Professeur FRANCOIS

---

FR 11063

Lydia R... est née le 10/10/1964 au Maroc. C'est la 4ème d'une fratrie de 5 enfants en bonne santé. Elle est née avant son frère jumeau.

Antécédents familiaux :

=====

Les parents sont espagnols, non consanguins. Le père mesure 165 cm, la mère 144 cm, la grand-mère maternelle est diabétique, la fratrie est en bonne santé.

Premières règles à 14 ans.

Antécédents personnels :

=====

La grossesse est normale. Le poids de naissance est de 2.150 Kg à terme. Le premier cri est immédiat. La taille à la naissance n'est pas connue. L'alimentation est assurée dans les premiers mois par un lait industriel Pelargon. Il n'est pas fait état de trouble digestif. La 1ère dent apparaît à 6 mois, la marche est acquise à 12 mois. Le développement psychomoteur est normal. Lydia fait la Rougeole (1 an) et la Coqueluche. Elle reçoit normalement les vaccinations (BCG, DT-Polio, Variole).

Les parents précisent que Lydia va développer un retard de taille par rapport à son frère jumeau vers l'âge de 1 an. Il n'y a aucun trouble digestif. L'appétit est bon.

A 4 ans 8 mois elle présente un traumatisme crânien (chute d'une hauteur de plus de 4 m) avec perte de connaissance, épistaxis, fracture du crâne de topographie non précisée, fracture du nez, ecchymose en lunette secondaire, évolution sans complication apparente vers la guérison.

Elle entre dans le service à 6 ans 2 mois, adressée par le médecin scolaire pour retard staturo-pondéral supérieur à - 3 DS.

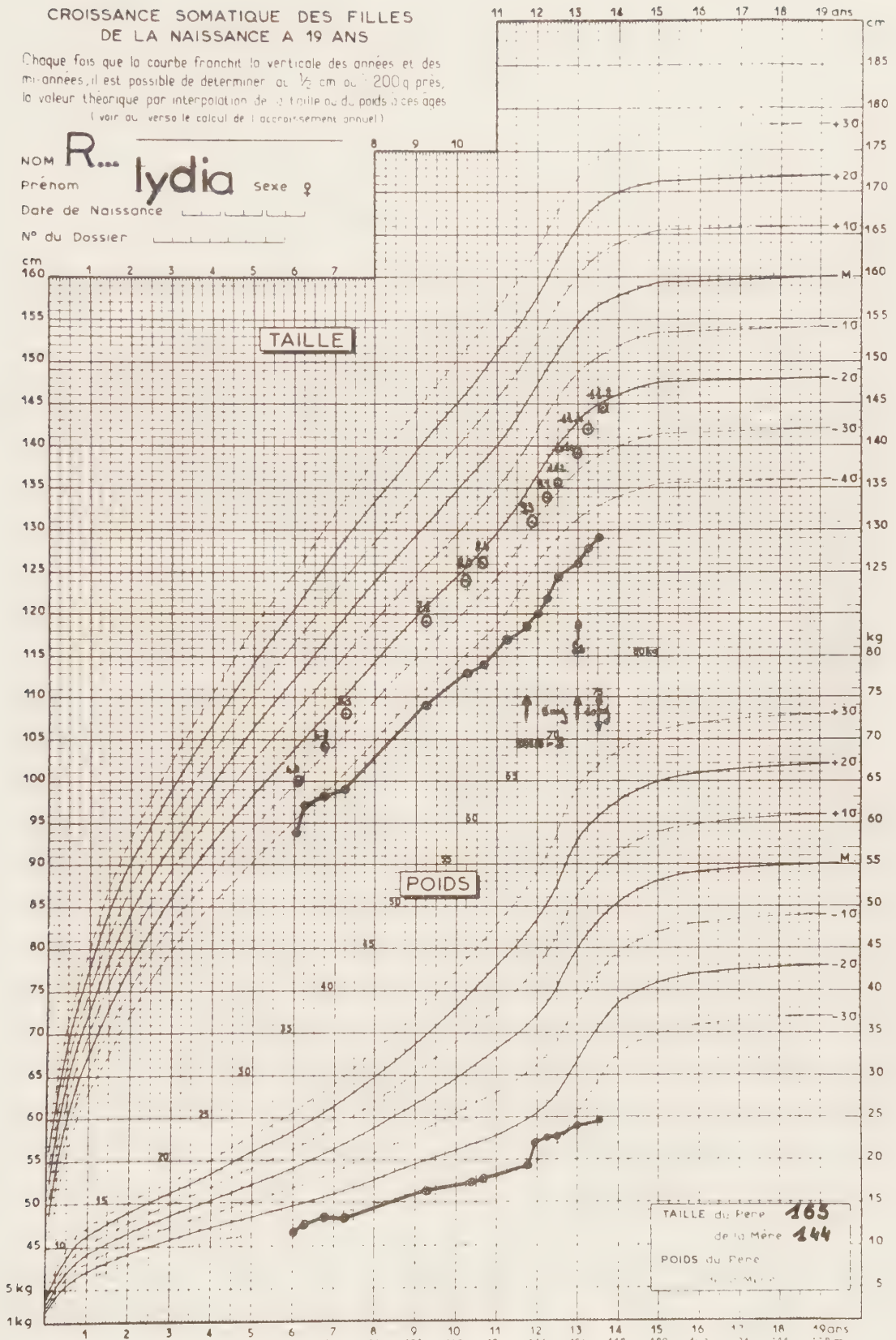




# CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 19 ANS

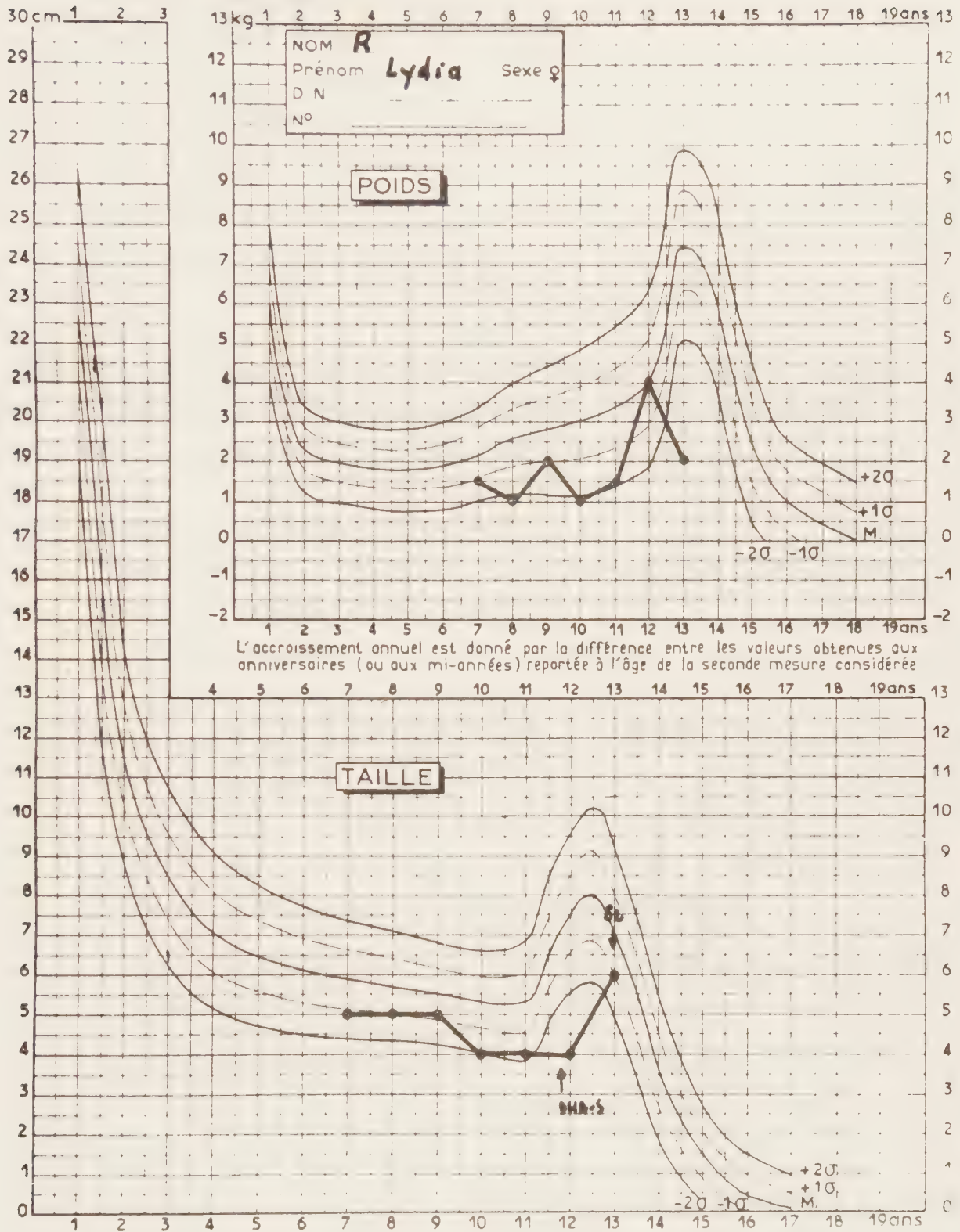
Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des  
mi-années, il est possible de déterminer, au 1/2 cm ou 200 g près,  
la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges  
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel).

NOM **R...**  
Prénom **Lydia** Sexe **♀**  
Date de Naissance **1961**  
N° du Dossier **1000**





# ACCROISSEMENT STATURO-PONDÉRAL DES FILLES





1er séjour : 7/12/1970

=====

A.C. = 6 ans 2 mois

A.S. = 3 ans 4 mois

A.O. = 4 ans (- 3 DS)

T = 94 cm (-4 DS)

P = 12 Kg 200 (- 3 DS)

Envergure = 90 cm

SI = 46 cm       $\frac{SI}{SS} = \frac{46}{48} = 0.96$

L'examen clinique met en évidence un nanisme harmonieux avec visage fin, petit rétrognathisme de la mâchoire inférieure ; l'examen viscéral est dans les limites de la normale. La TS est à 85 mmHg de maxima.

Les examens paracliniques précisent :

Fond d'oeil = N      Radio du crâne et volume de la selle turcique = N

EEG = N      Radio du poumon = N

Recherche de corpuscule de Barr = positive

Caryotype = 46 XX

GR = 4M300.000/mm<sup>3</sup>      Hb = 12.8 g      CCHM = 30 pg

GB = 15.000/mm<sup>3</sup>      PN = 70 %      PE = 1 %      GL = 19 %      PL = 1 %

M = 8 %      Na = 142 meq/l      K = 3.8      Cl = 102      RA = 19.5

Urée = 0.31      Prot. = 76 g/l      Gly. = 0.51 g/l      pH = 7.34

Osmolarité = 284 mosm      Cytochimie urinaire = N

. Test à l'eau (Kepler) : absorption de 20 cc/Kg d'eau. Elimination = 100 % en 4 heures : réponse normale

. PBI = 5.6 µg/100 ml (N = 4.0 - 7.5)      T3 % = 29.8 (N = 30 ± 5)

T4 = 11.6 µg/100 ml (N = 5.5 - 10.5)

. Test à la métopyrone:

|           | diurèse | 17 cétostéroïdes<br>mg/24 h | Corticoïdes cétogéniques<br>en C17 mg/24 h |
|-----------|---------|-----------------------------|--------------------------------------------|
| avant     | 480     | 0.94                        | 2.00                                       |
| sans S.U. | 600     | 0.73                        | 2.87                                       |
| après     | 400     | 0.83                        | 6.00                                       |





. Test de stimulation de GH par Hyperglycémie provoquée (9/12/70) :

| Temps | Glucosémie g/l | NEFA $\mu$ M/ml | Insuline $\mu$ U/ml | HGH ng/ml |
|-------|----------------|-----------------|---------------------|-----------|
| - 30  |                |                 | 15                  | 0.5       |
| 0     | 0.66           | 605             | 12                  | 2         |
| + 15  | 0.66           | 460             | 17                  | 2.5       |
| + 30  | 0.96           | 320             | 23                  | 2         |
| + 45  | 1.04           | 220             | 21                  | 1         |
| + 60  | 0.88           | 220             | 20                  | 0.5       |
| + 90  | 0.86           | 210             | 20                  | 0.5       |
| + 150 | 1.00           | 180             | 22                  | 4         |
| + 210 | 0.62           | 400             | 11                  | 1.5       |
| + 240 | 0.68           | 885             | 14                  | 1         |

. Test de stimulation de GH par Arginine Insuline (10/12/70) :

|      |      |     |      |      |      |
|------|------|-----|------|------|------|
| T =  | - 90 | 0   | + 20 | + 40 | + 60 |
| GH = | 7    | 0.5 | 0.5  | 3    | 8    |

Conclusion : investigations négatives. Réponse médiocre à la stimulation de GH.

23/07/1971 :

=====

A.C. = 6 ans 9 mois

A.S. = 3 ans 9 mois

A.O. = 4 ans 8 mois

T = 98 cm (+ 4 cm en 7 mois = - 4 DS)

P = 13 Kg 600 (+600 g en 7 mois = - 3 DS)

Contrôle stimulation GH sous Arginine Insuline :

|            |   |      |     |      |     |      |      |       |
|------------|---|------|-----|------|-----|------|------|-------|
| T (mn)     | = | - 90 | 0   | + 20 | +40 | + 60 | + 90 | + 120 |
| GH (ng/ml) | = | 7    | 0.5 | 1.5  | 20  | 27   | 10   | 3     |

Conclusion : pas de déficit en GH. Surveillance simple









Examen clinique négatif

FO normal

NF = normale cytochimie urinaire normale

Ca = 96 mg P = 51 mg/l Phosphatases = 79 UI/l

Ionogramme = N

T3 = (RIA) 2.45 ng/ml T4 = 7.95 µg/100 ml ITL = 2.74

Test TRH (25/6/75) :

|       |      |     |     |      |      |    |
|-------|------|-----|-----|------|------|----|
| Temps | - 15 | 0   | 10  | 20   | 45   | 60 |
| TSH   | < 2  | < 2 | 6.5 | 14.5 | 10.5 | 9  |

|                         |                                  |              |
|-------------------------|----------------------------------|--------------|
| Corticoïdes urinaires : | diurèse                          | 720 ml       |
|                         | 17 cétostéroïdes                 | 1.22 mg/24 h |
|                         | corticoïdes cétogéniques en C 17 | 0.36 mg/24 h |
|                         | 17 hydroxycortico-stéroïdes      | 1.58 mg/24 h |

Cortisol plasmatique = 5 µg/100 ml

Testostérone plasmatique = 4 ng/100 ml

DHA = 16 ng/100 ml normale pour 10 ans 9 mois = 80 - 300

Test au LH.RH (23/7/75) :

|              |       |       |     |     |      |     |    |    |     |     |
|--------------|-------|-------|-----|-----|------|-----|----|----|-----|-----|
| Temps (mn)   | - 15  | 0     | 10  | 20  | 30   | 45  | 60 | 90 | 120 | 180 |
| FSH (mUI/ml) | < 1.2 | < 1.2 | 6.5 | 8.5 | 13.5 | 15  | 16 | 13 | 13  | 10  |
| LH (mUI/ml)  | < 1.5 | < 1.5 | 7   | 8.9 | 9    | 9.6 | 9  | 5  | 6   | 4   |

Test à la GH exogène : 4 mg/j IM pendant 5 jours

|                                    |          |          |           |
|------------------------------------|----------|----------|-----------|
|                                    | avant GH | après GH | variation |
| rétention azotée urinaire (g/24 h) | 6.32     | 5.35     | - 18 %    |
| somatomédine                       | 0.42 UI  | 1.40 UI  | + 333 %   |



20/02/1976 :

=====

A.C. = 11 ans 4 mois

T = 117 cm (+ 3 cm en 8 mois = - 5 DS)

A.S. = 6 ans 9 mois

A.O. = 7 ans 9 mois

P = 19 Kg (+2000g en 8 mois = - 3 DS)

SI = 56 cm    PC = 49 cm    DBA = 27    DBT = 20

Examen clinique négatif. Aucun signe prépubertaire.

On retient le diagnostic de croissance et puberté retardées d'allure idiopathique avec retard ou absence d'adrénarche (taux de DHA-S abaissé dans l'absolu et abaissé par rapport à l'âge osseux).

28/06/1976 :

=====

A.C. = 11 ans 8 mois

A.S. = 7 ans 0 mois

A.O. = 9 ans

T = 118 cm (+ 4 cm en 1 an = - 5 DS)

P = 19 Kg 700 (+ 2Kg 500 en 1 an = - 3 DS)

Examen clinique négatif.

. Activité rénine plasmatique (25/6/76) :

couché = 26.2 ng/l/mn (N = 23.5  $\pm$  3.1)

. Aldostérone couché = 22 pg/ml (N = 15 - 30)

. Epreuve de stimulation de GH par Arginine Insuline (1/7/76) :

|                           |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Temps (mn)                | - 90 | 0    | 20   | 40   | 60   | 90   | 120  |
| GH (ng/ml)                | <0.5 | <0.5 | <0.5 | 2    | 8    | 4    | 1    |
| Glucosémie (g/l)          | 0.95 | 4.30 | 2.24 | 1.41 | 0.64 | 0.93 | 0.66 |
| Insulinémie ( $\mu$ U/ml) | 12.5 | 22   |      |      |      |      |      |





. Testostérone plasmatique : 11.7 ng/ml

. Cycle nycthéral :

|                          |     |      |      |      |
|--------------------------|-----|------|------|------|
| Heure                    | 1   | 7    | 13   | 19   |
| Cortisol<br>(µg/100 ml)  | 7   | 25   | 9    | 8    |
| ACTH<br>(pg/100 ml)      | 60  | 50   | 82   | 53   |
| DHA-S<br>(µg/100 ml)     | 3.4 | 3.66 | 3.28 | 3.55 |
| DHA<br>(ng/100 ml)       | 14  | 31   | 16   | 14   |
| 17 OH-Pro<br>(ng/100 ml) | 14  | 47   | 20   | 18   |

\* Cortisol libre urinaire (25/6/76) : 6.95 mg/24 h (N = 10 - 20)

. Test au Metopyron (1/7/76) :

|        | avant                                 | pendant | après |
|--------|---------------------------------------|---------|-------|
| urines | 17 OH-CS (Porter Silber)<br>(mg/24 h) | 5.46    | 13.90 |
|        | 17 Céto (Norymberski) -<br>(mg/24 h)  | 1.85    | 2.27  |
|        | KGS (Norymberski)<br>(mg/24 h)        | 3.16    | 23.64 |
|        | Diurèse                               | 900     | 600   |
| plasma | DHA-S (µg/100 ml)                     | 2.5     | 12-94 |
|        | DHA ( ng/100 ml)                      | 22      | 127   |
|        | ACTH (pg/ml)                          | 58      | 468   |

. Somatomédine (13/7/76) 12 h après 5 mg DHA-S per os : > 1 UI



. Test au Synacthène long (5/7/76) :

|                                         | avant       | après |
|-----------------------------------------|-------------|-------|
| DHA (ng/100 ml)                         | 58          | 100   |
| DHA-S (µg/100 ml)                       | 11          | 21.5  |
| Corticoïdes plasmatiques<br>(µg/100 ml) | 58 (stress) | 65    |
| 17 OH-Progestérone                      | 72 (stress) | 162   |

. Test à la DHA-S (5 mg/j le matin à 8 h per os) :

|        |                   | avant | pendant |
|--------|-------------------|-------|---------|
| Urines | Diurèse (ml)      | 810   | 920     |
|        | 17 Céto (mg/24 h) | 3.72  | 1.94    |
|        | KGS               | 4.27  | 4.70    |
|        | 17 OH-CS          | 2.95  | 2.92    |

|        |                   |     |      |    |    |      |      |
|--------|-------------------|-----|------|----|----|------|------|
|        | Heures            | 10  | 12   | 16 | 20 | 24   | 08   |
| Plasma | DHA (ng/100 ml)   | 105 | 287  | 91 | 76 | 34   | 44   |
|        | DHA-S (µg/100 ml) | 43  | 42.5 | 41 | 24 | 16.9 | 13.6 |

. Somatomédine (13/7/76) (12 h après 5 mg DHA-S per os) : > 1 UI

Conclusion : mise sous sulfate de DHA (Roussel) 5 mg per os à 8 h chaque jour à partir du 12/7/76.

17/09/1976 : traitement DHA-S 5 mg par jour depuis le 12/7/76

=====

A.C. = 11 ans 11 mois

T = 120 cm (+ 3 cm en 3 mois = - 5 DS)

A.S. = 7 ans 4 mois

A.O. = 9 ans 3 mois

P = 22 Kg (+ 2 Kg 500 en 3 mois = - 2.5 DS)

Examen clinique négatif ; aucun signe prépubertaire

Ionogramme = N      Bilan lipidique = N



FSH = 2 mUI/ml                      L.H < 1.5 mUI/ml

Oestradiol      11 pg/ml

DHA =    31 ng/100 ml    avant prise matinale

          429 ng/100 ml    4 h après prise matinale

DHA-S =   4.6 µg/100 ml    avant prise matinale

          50.3 µg/100 ml    4 h après prise matinale

Testostérone = 15.7 ng/100 ml (enfant prépubère : 3 - 15)

9/12/1976 :

=====

Biopsie jéjunale ; systématique = muqueuse normale de type II (Dr. Bouvier)

Traitement DHA-S comprimés à 1 mg - 5 mg par jour

Cycle nycthémeral sous DHA-S (1 seule prise de 5 mg à 12 h)

| Heures                                                         | 12  | 16  | 20    | 24   | 4    | 8    | 12   |
|----------------------------------------------------------------|-----|-----|-------|------|------|------|------|
| DHA<br>(ng/100 ml)                                             | 120 | 276 | 219   | 181  | 155  | 114  | 105  |
| DHA-S<br>(µg/100 ml)                                           | 39  | 202 | 109.7 | 74.7 | 61.7 | 56.2 | 43.8 |
| Corticoïdes plas-<br>matiques (méthode<br>liaison compétitive) | 10  | 8   | 7     | 18   | 17   | 17   | 16   |

21/01/1977 :

=====

A.C. = 12 ans 3 mois

A.S. = 7 ans 7 mois

A.O. = 9 ans 10 mois

T = 122 cm (+ 5 cm en 6 mois = - 5 DS)

P = 22 Kg 500 (+ 3 Kg en 6 mois = - 2.5 DS)

Traitement DHA-S = 5 mg par jour depuis le 12/7/76 (2 mg le matin et  
à midi, 1 mg le soir)

Bon état général. Aucun signe pubertaire = S1 P1 A1



Oestradiol = 24.96 pg/ml

Testostérone = 9 ng/ml

DHA = 126 ng/ml (3 h 30 après 2 mg per os)

DHA-S = 52 µg/ml (3 h 30 après 2 mg per os)

22/04/1977 :

=====

A.C. = 12 ans 6 mois

A.S. = 8 ans

A.O. = 9 ans 6 mois

T = 124.5 cm (- 5 DS)

P = 23 Kg (- 3 DS)

P1 A1 S1 - même traitement

7/10/1977 : Traitement DHA-S : 5 mg/j (2 mg matin et midi , 1 mg soir)

=====

A.C. = 13 ans

A.S. = 8 ans 4 mois

T = 126 cm (+ 8 cm en 15 mois = - 5 DS)

A.O. = 10 ans 10 mois (- 3 DS)

P = 24 Kg (+ 4 Kg en 15 mois = - 3 DS)

DBA = 27 cm DBT = 21 cm PC = 51 cm

E = 124 cm SI = 65 cm  $\frac{SI}{SS} = 1.06$

Bon état général. TA = 110/60 mmHg A1 S2 P1

Oestradiol = 19 pg/ml

FSH = 3.8 mUI/ml

LH < 1.5 mUI/ml

DHA = 17.3 ng/100 ml

DHA-S = 66 µg/100 ml

Activité somatomédine plasmatique = 1.1

Conclusion : puberté débutante (S2). Mise à 10 mg/j de DHA-S





30/11/1977 :

=====

FSH = 7.1 mUI/ml

LH = 2 mUI/ml

Oestradiol plasmatique = 30 pg/ml

DHA = 22 ng/100 ml

DHA-S = 66.4 µg/100 ml

Epreuve de stimulation de GH sous Arginine Insuline (30/11/77) :

|                   |      |     |      |      |      |      |      |
|-------------------|------|-----|------|------|------|------|------|
| Temps (mn)        | - 90 | 0   | 20   | 40   | 60   | 90   | 120  |
| Glycémie (g/l)    | 0.85 | 6.0 | 1.72 | 0.97 | 0.52 | 1.06 | 1.40 |
| Insulémie (µU/ml) | 14.5 | 134 |      |      |      |      |      |
| GH (ng/ml)        | 0.5  | 1   | 0.5  | 0.5  | 4.5  | 6.5  | 5    |

3/02/1978 :

=====

A.C. = 13 ans 4 mois

A.S. = 8 ans 9 mois

T = 128 cm (+ 2 cm en 4 mois = - 5 DS)

A.S. = 10 ans 10 mois      P 1.5    A1    S2

DHA-S = 5.2 (traitement DHA arrêté depuis 8 jours)

Oestradiol plasmatique = 23 pg/ml

FSH = 2.2 mUI/ml      LH = 1.5 mUI/ml

Reprise du traitement de DHA-S à 10 mg/j (arrêt 8 jours du 25/1 au 3/2/78)

5/05/1978 :

=====

A.C. = 13 ans 7 mois

A.S. = 9 ans 0 mois

T = 129 cm (+ 3 cm en 6 mois = - 5 DS)



A.O. = 11 ans 8 mois (+10 mois en 6 mois)

P = 24 Kg 800 (+ 800 g en 6 mois = - 4 DS)

Bon état général

TA = 105/65 mmHg

P 1.5 A1 S2

Scolarité = 5ème (normal pour l'âge) travail scolaire moyen

DHA-S = 8.3 µg/100 ml (traitement DHA-S 10 mg/j arrêté depuis 8 j.)

Confirmation de l'évolution de la puberté. Décision d'arrêt du traitement par le DHA-S car :

- la puberté est en cours et, de ce fait,
- l'accroissement de vélocité de croissance ne peut être imputé au seul traitement substitutif de DHA-S.

Pendant le traitement de DHA-S (21 mois au total) la taille reste à - 5 DS mais l'A.O. passe de - 3 à - 2 DS.

Conclusion : croissance et puberté retardée, apparemment idiopathique, avec insuffisance androgénique surrénalienne. GH et Somatomédine normales ; sécrétion insulínique normale.



TABLEAU 1

| Date       | A.C.          | Somatomédine | Conditions de dosage                   |
|------------|---------------|--------------|----------------------------------------|
| 27/07/1975 | 10 ans 9 mois | 0.42         | à jeun                                 |
| 29/07/1975 | 10 ans 9 mois | 1.40         | après 4 mg de GH<br>IM pendant 5 jours |
| 13/07/1976 | 11 ans 9 mois | > 1          | 12 h après 5 mg de<br>DHA-S per os     |
| 07/10/1977 | 13 ans        | 1.1          | sans DHA-S 5 mg/j<br>depuis 15 mois    |





QUATRIEME OBSERVATION - Service Professeur FRANCOIS

FR 16919

Alfredo G..., né le 28/08/1966, est le 3ème d'une fratrie de 4 enfants, de parents non consanguins, d'origine espagnole.

Antécédents familiaux :

=====

Le père mesure 165 cm. Il a fait un infiltrat tuberculeux pulmonaire dans l'enfance ; il est en bonne santé.

La mère mesure 154 cm. Elle est asthmatique.

Les trois frères et sœurs sont en bonne santé. Ils ont un développement staturo-pondéral normal.

Antécédents personnels :

=====

La grossesse est marquée par une menace d'accouchement prématuré au 6 ème mois. La mère reçoit durant toute la grossesse une corticothérapie en raison d'un asthme. Le traitement varie de 4 à 10 comprimés par jour de Medrol (équivalent de 80 à 200 mg d'Hydrocortisone par jour). L'accouchement est eutocique, à terme. La présentation est céphalique ; le coefficient d'Apgar n'est pas connu.

Le premier cri est immédiat. Il n'y a pas de cyanose.

Le poids de naissance est de 2640 g (inférieur au 10ème percentile sur les courbes de Lubchenko). La taille à la naissance n'est pas connue. L'alimentation au sein complet pendant 6 mois est relayée par le lait industriel maternisé Lémiel.

Alfredo a peu d'appétit; aucun trouble digestif; il ne reçoit pas de supplémentation vitaminique. La station assise est acquise à 8 mois, la marche à 14 mois, la première dent à 5mois. La scolarisation est normale.

Alfredo vit en famille dans un appartement F5. Il reçoit le Tetracoq et le BCG.



Il fait la rougeole, la varicelle; il est opéré à 4 ans d'une hernie inguinale congénitale. Il présente à 7 ans 9 mois une crise comitiale de type tonique. L'EEG est normal. Aucun traitement n'est instauré.

1er séjour - septembre 1974 :

=====

Alfredo est hospitalisé à 8 ans pour retard statural d'allure ancienne (courbe pages 93-94)

L'examen clinique met en évidence un nanisme harmonieux mais ne présentant pas l'aspect poupin des nanismes hypophysaires. Il n'y a pas d'anomalie viscérale. La pression artérielle maxima est à 105 mm de mercure.

A.C. = 8 ans 0 mois     T = 110 cm (- 3 DS) situant l'A.S. à 5 ans 4 mois

L'âge osseux est à 3 ans 9 mois (- 5 DS). Le poids = 17 Kg (- 2 DS) situant l'âge pondéral à 4 ans 6 mois.

- Investigations paracliniques :

Radiographies du crâne = N

Radiographie de la selle turcique = N

Examen du Fond d'œil = N

Radiographies du squelette = absence d'ostéoporose

Champ visuel = N

Vision    OD = 10/10     OG = 10/10

EEG = N

- Examen psychopathologique :

Conclusion : "Enfant vif, éveillé. Intelligence normale (QI ~~≠~~ 100 - 105 au Terman)".

- Examens biologiques :

GR =  $4^{M}200.000/mm^3$      GB = 6.300/mm<sup>3</sup>     Hb = 12.1 g/100 ml

HCM = 29 pg     PN = 57 %     PE = 8 %     PB = 1 %     L = 30 %     M = 4 %

VS = 11 %     Na = 145 meq/l     Cl = 102 meq/l     K = 4 meq/l     Urée = 0.36g/l

Prot. = 73 g/l     Gly = 0.82 g/l     Ca = 84 mg/l     Cytochimie urinaire = N

Coproculture = N     Examen parasitologique des selles = négatif

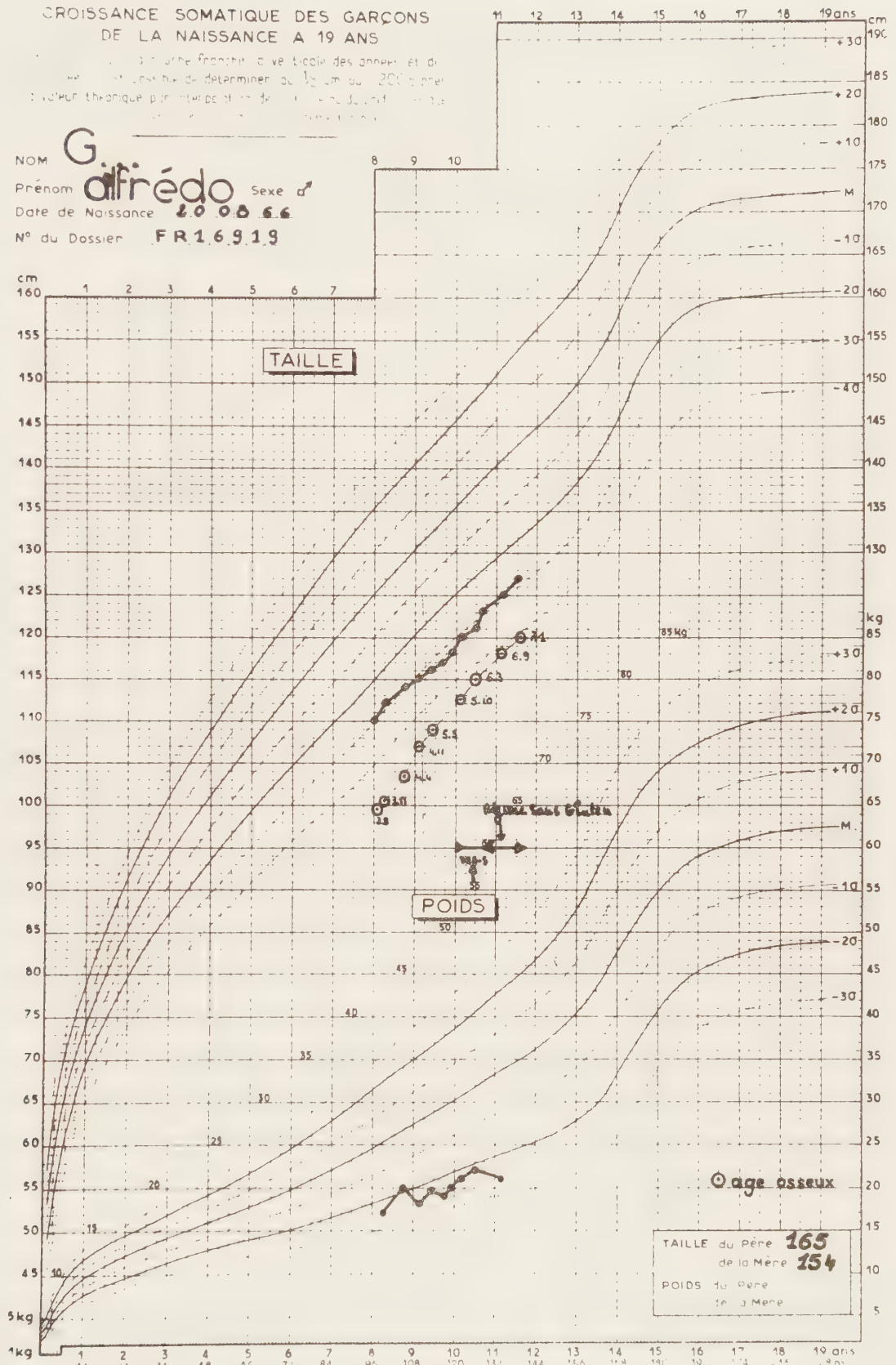
Investigations endocriniennes initiales : cf. Tableau 1 page 98



# CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 19 ANS

Le graphique ci-dessous permet de suivre la croissance somatique des garçons et de déterminer, à l'aide des courbes, la valeur théorique pour l'âge de 19 ans.

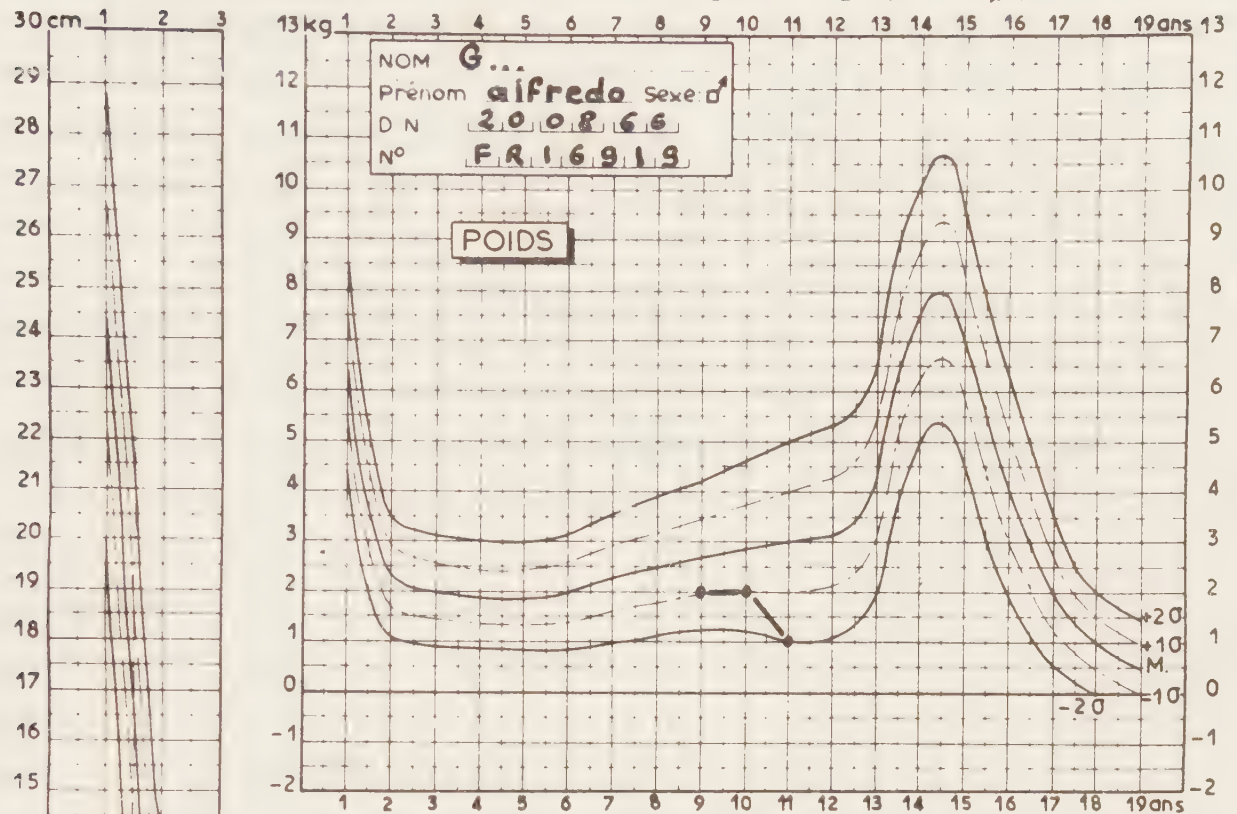
NOM **G.**  
Prénom **Alfrédo** Sexe **♂**  
Date de Naissance **20.08.66**  
N° du Dossier **FR16919**



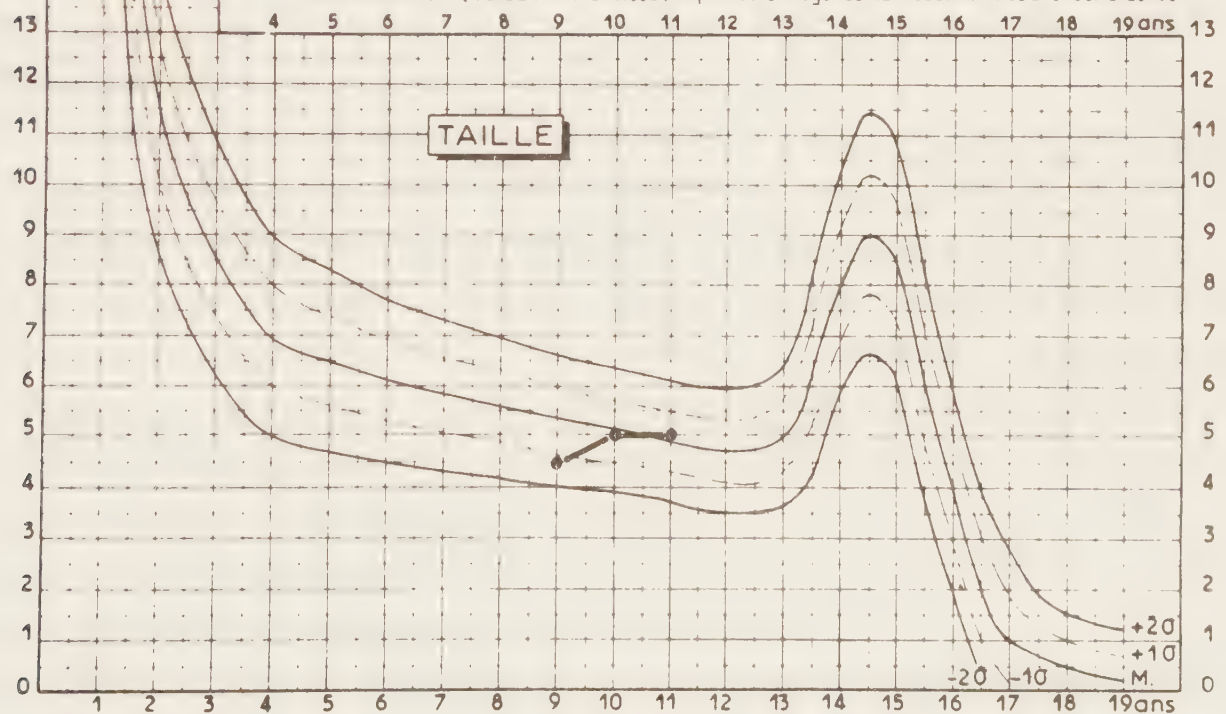




# ACCROISSEMENT STATURO - PONDÉRAL DES GARÇONS



L'accroissement annuel est donné par la différence entre les valeurs obtenues aux anniversaires (ou aux mi-années) reportée à l'âge de la seconde mesure considérée







Conclusion du 1er séjour :

Insuffisance thyroïdienne écartée malgré l'âge osseux

Nanisme hypophysaire écarté

Déficit en 17 hydroxylase peu probable

Retard staturo-pondéral d'étiologie ?

Pas de traitement

2ème période : septembre 1974-octobre 1976

=====

Alfredo est suivi en consultation; pendant cette période on ne note aucune manifestation clinique pathologique, en particulier aucun trouble digestif. L'examen clinique rest négatif. Il n'y a aucun signe pubertaire. Le volume testiculaire reste à 2 ml (D & G).

L'âge chronologique passe de 8 ans 0 mois à 10 ans 2 mois

La taille passe de 110 cm à 120 cm, l'âge statural passant de 5 ans 4 mois (- 3DS) à 7 ans (- 3 DS)

L'âge osseux passe de 3 ans 9 mois à 5 ans 10 mois (- 5 DS)

Le poids passe de 17 Kg à 21 Kg (- 2.5 DS)

Les investigations thyroïdiennes éliminent une insuffisance thyroïdienne (cf. Tableau 2 page 99 ).

Les investigations ne montrent pas de déficit en hormone de croissance, éliminant un nanisme hypophysaire. Par contre, elles confirment un taux bas de somatomédine ne s'élevant pas sous GH exogène (cf. Tableau 3 page 100).

L'exploration de l'activité surrénalienne est complétée. La seule anomalie persistante est un taux de DHA bas. Il n'y a pas d'anomalie en faveur d'une hyperplasie congénitale des surrénales de type connu (cf. Tableau 4 page 101 ).

Enfin, sont effectués un test au LH-RH, un test aux H.C.G., un dosage de l'activité Rénine plasmatique et de l'Aldostérone, ainsi qu'une exploration complète de la glycorégulation avec épreuve de jeûne, test au Glucagon et hyperglycémie provoquée (cf. Tableau 5 page 102).

Une tubulopathie infraclinique est écartée (ionogramme sanguin et urinaire = N chromatographie a.a. urinaire = N). Le bilan phosphocalcique est contrôlé = N.



Alfredo est considéré comme présentant :

- soit une maladie métabolique non diagnostiquée
- soit un déficit en DHA-S d'allure isolée. Il est alors mis, après un bilan lipidique (N) et un test à la DHA-S (Tableau 6 page 103), à un traitement de

Sulfate de DHA (Laboratoire Roussel)  
5 mg matin et soir, per os

3ème période : traitement à la DHA-S

=====

10 mg/j d'octobre 1976 à février 1977

20 mg/j de février 1977 à avril 1977

Il n'y a aucune modification de la vitesse de croissance (Tableau 7 page 104). Le traitement est interrompu. De nouvelles investigations sont faites à la recherche d'une maladie métabolique. Il n'y a pas de tubulopathie infraclinique (électrophorèse protéines urinaires normale; chromatographie des acides aminés urinaires normale; calciuries phosphaturies normales; absence de glycosurie; urée sanguine = 0.35 g/l). Par contre, en l'absence de toute symptomatologie digestive (pas de diarrhée, selles normales), la biopsie jéjunale met en évidence :  
une atrophie de type 4 (sub-totale)

Le bilan dans le sens d'une malabsorption est complété (Tableau 8 page 105); seul le fer sérique est trouvé à la limite inférieure de la normale; il n'y a pas d'ostéoporose radiographique.

Un régime sans gluten est instauré dans l'hypothèse d'une maladie cœliaque. La DHA-S est arrêtée.

4ème période : régime sans gluten

=====

Du 4 avril 1977 à février 1978 (11 mois) le régime est bien suivi. On ne note aucune amélioration de la vitesse de croissance; le retard statural persiste à - 3DS, celui de l'âge osseux à - 4 DS, celui du poids à - 2.5 DS. Le régime est interrompu par la famille en février 1978 après une crise tonicoclonique généralisée isolée.



On ne note aucune nouvelle particularité clinique. Il n'y a pas de signe de puberté débutante.

Le fer sérique est remonté à 68  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  et le coefficient de saturation à 20 % (contre 43 et 9 % respectivement avant le régime).

L'activité somatomédine du plasma restait à 0.49 le 30/09/77 après 6 mois de traitement.

Conclusion :

=====

Retard staturo-pondéral d'étiologie indéterminée. Pas de déficit en hormone de croissance. Atrophie de la muqueuse jéjunale de type IV. Echec du régime sans gluten pendant 6 mois. Insuffisance androgénique surrénalienne et activité somatomédine plasmatique basse.



TABLEAU 1

Séjour Septembre 1974

- A.C. = 8 ans 0 mois      A.S. = 5 ans 4 mois      T = 110 cm (- 3DS)  
A.O. = 3 ans 9 mois

- Activité Thyroïdienne :

PBI = 6.1  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  (N = 3.5 - 8)

T4 = 6.8  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$  (N = 3.5 - 8)

T3 = 34.5 % (N = 28 % - 38 %)

ITL = 7.2 (N = 3 - 8.5)

- Activité Surrénalienne :

Cortisol plasmatique = 15  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$

Corticoïdes urinaires = . diurèse : 450 ml/24 h  
. 17 céstéroïdes : 0.78 mg/24 h  
. corticoïdes céto-  
géniques en C-17: 4.18 mg/24 h

- Epreuve de Stimulation de GH sous Arginine Insuline :

. GH (exprimée en ng/ml)      Temps exprimé en minutes

T - 90 = 1      T0 = 3      T + 20 = 1.5      T + 40 = 32

T + 60 = 12      T + 90 = 14      T + 120 = 40

. Glucose (en g/l)

T - 90 = 0.75      T0 = 3.26      T + 20 = 0.69      T + 40 = 0.25

T + 60 = 0.28      T + 90 = 0.60      T + 120 = 0.71





TABLEAU 2

ACTIVITE THYROIDIENNE

|                | T4<br>µg/100ml | T3<br>% | I. T. L. | T4<br>IRA | T.S.H<br>µU/ml | PBI<br>µg/100ml |
|----------------|----------------|---------|----------|-----------|----------------|-----------------|
| Février 1975   | 8.1            | 33      | 8.1      |           | 5.5            |                 |
| Mai 1975       | 10.7           | 28.5    | 3.02     | 1.25      | 2              | 6.98            |
| Septembre 1975 | 10.2           | 27.1    | 2.76     | 1.40      |                | 6.66            |

Test au T.R.H.

|                   |      |     |      |      |      |      |     |      |
|-------------------|------|-----|------|------|------|------|-----|------|
| Temps<br>(mn)     | - 15 | 0   | 10   | 20   | 30   | 45   | 60  | 90   |
| T.S.H.<br>(µU/ml) | < 2  | < 2 | 9.77 | 12.4 | 9.30 | 6.27 | 5.1 | 4.94 |



TABLEAU 3

HORMONE DE CROISSANCE - SOMATOMEDINE

. Cycle de GH :

|                |                             |               |
|----------------|-----------------------------|---------------|
| février 1975 : | avant endormissement        | 0.5 ng/100 ml |
|                | 2 h après endormissement    | 1 ng/ml       |
|                | au réveil                   | 2 ng/ml       |
| mars 1976      | avant endormissement        | 7.5           |
|                | 30 mn après endormissement  | 12.5          |
|                | 60 mn après endormissement  | 9             |
|                | 90 mn après endormissement  | 9.5           |
|                | 120 mn après endormissement | 6.5           |

. Stimulation de GH par Arginine Insuline : septembre 1974

| Temps<br>(mn)     | -15  | 0    | +20  | +40  | +60  | +90  | +120 |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| GH<br>(ng/ml)     | 1    | 3    | 1.5  | 32   | 12   | 14   | 40   |
| Glycémie<br>(g/l) | 0.75 | 3.26 | 0.69 | 0.25 | 0.28 | 0.60 | 0.71 |

. Bilan azoté urinaire sous GH exogène (4 mg IM/j pendant 5 jours)

| Février 1975    | azote urinaire<br>g/24 h moy./5 j | diurèse<br>ml/j moy./5 j |
|-----------------|-----------------------------------|--------------------------|
| avant GH        | 7.7                               | 716                      |
| sous GH exogène | 6.91<br>- 11 %                    | 430                      |

. Activité Somatomédine du plasma (U/ml) dosage biologique

|              |                                               |      |
|--------------|-----------------------------------------------|------|
| Février 1975 | - avant GH                                    | 0.30 |
|              | - après GH exogène<br>(4 mg IM/j pendant 5j ) | 0.37 |
|              |                                               |      |
| Octobre 1976 |                                               | 0.40 |



TABLEAU 4 - ACTIVITE SURRENALIENNE

| . <u>Dosages de base</u>                                              |                                      | cortisol<br>µg/100 ml | DHA<br>ng/100 ml | Testost.<br>ng/100 ml | 17 OH Pro.<br>ng/100 ml |       |       |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|-------|-------|
| septembre 1974                                                        |                                      | 15                    |                  |                       |                         |       |       |
| février 1975                                                          |                                      |                       | 14               |                       |                         |       |       |
| mai 1975                                                              |                                      |                       | < 10             |                       |                         |       |       |
| septembre 1975                                                        |                                      |                       | 13               | 4.3                   | 94                      |       |       |
| . <u>Cycle mycthémeral</u>                                            |                                      |                       |                  |                       |                         |       |       |
| février 75                                                            | cortisol plasmatique<br>(µg/100 ml)  | 2 h = 7               | 8 h = 24         | 14 h = 6              | 20 h = 4                |       |       |
|                                                                       | ACTH (pg/100 ml)                     | 2 h = 52              | 8 h = 85         | 14 h = 99             | 20 h = 92               |       |       |
|                                                                       | cortisol libre urinaire<br>(µg/24 h) | 8 h-12 h = 13         | 12 h-16 h = 10   | 16 h-20 h = 11        | 20 h-24 h = pertes      |       |       |
|                                                                       |                                      |                       | 0 h-4 h = 7      | 4 h-8 h = 19          |                         |       |       |
| mars 76                                                               |                                      | 2 h                   | 8 h              | 14 h                  | 20 h                    |       |       |
|                                                                       | cortisol (µg/100ml)                  | 7                     | 11               | 8                     | 3                       |       |       |
|                                                                       | ACTH (pg/100 ml)                     | 51                    | 18               | 20                    | 10                      |       |       |
|                                                                       | 17 OH Prog.(ng/100ml)                | 8.5                   | 10.5             | 8.2                   | 3.4                     |       |       |
|                                                                       | DHA (ng/100 ml)                      | 8                     | 13               | 10                    | 9                       |       |       |
|                                                                       | Progest. (ng/100 ml)                 | 3.4                   | 5                | 2.6                   | 1.9                     |       |       |
| octobre 76                                                            | cortisol libre urinaire<br>(µg/24 h) | 8h-12 h = 9           | 12h-16h = 22     | 16h-20h = 4           | 20 h-24 h = 4           |       |       |
|                                                                       |                                      |                       | 24h-4h = 6       | 4h-8h = 10            |                         |       |       |
| . <u>Test au synacthène retard 1 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours</u> |                                      |                       |                  |                       |                         |       |       |
|                                                                       |                                      | J0                    | J1               | J2                    | J3                      | J4    | J5    |
| sma                                                                   | cortisol (µg/100 ml)                 | 11                    |                  | 8                     |                         | 61    | 44    |
|                                                                       | 17 OH-Pro (ng/100ml)                 | 10.5                  |                  | 29                    |                         | 423   | 210   |
|                                                                       | DHA (ng/100 ml)                      | 13                    |                  | 13                    |                         | 50    | 43    |
| nes                                                                   | 17 OH-CS (mg/24 h)                   |                       |                  | 0.94                  |                         | 16.34 |       |
|                                                                       | 17 CS (mg/24 h)                      | 0.98                  |                  |                       | 1.76                    | 4.18  | 6.51  |
|                                                                       | KGS (mg/24 h)                        | 2.47                  |                  |                       | 21.67                   | 27.11 | 35.97 |
|                                                                       | diurèse ml                           | 560                   |                  |                       | 670                     | 700   | 640   |
| . <u>Test au Métopyron</u>                                            |                                      |                       |                  |                       |                         |       |       |
|                                                                       |                                      | avant                 |                  | pendant               |                         | après |       |
|                                                                       | ACTH (pg/ml)                         | 71                    |                  |                       |                         | 1241  |       |
|                                                                       | 17 OH-CS (mg/24 h)                   | 0.62                  |                  | 1.41                  |                         | 7.50  |       |
|                                                                       | DHA (ng/100 ml)                      | 28                    |                  | 41                    |                         |       |       |
|                                                                       | DHA-S (µg/100 ml)                    | 3.5                   |                  | 5.9                   |                         |       |       |



TABLEAU 5

. Rénine - Aldostérone : juin 1976

|                     | couché | debout |
|---------------------|--------|--------|
| Aldostérone (pg/ml) | 71     | 366    |
| Rénine (ng/l/mn)    | 131    | 208    |

. Test au LH-RH : juin 1976

|                    |      |      |    |     |     |    |      |    |      |     |
|--------------------|------|------|----|-----|-----|----|------|----|------|-----|
| Temps (mn)         | -15  | 0    | 10 | 20  | 30  | 45 | 60   | 90 | 120  | 180 |
| F.S.H.<br>(mUI/ml) | <1.2 | <1.2 | 2  | 2.5 | 2   | 2  | <1.2 | 3  | <1.2 | 1.2 |
| L.H<br>(mUI/ml)    | 2    | 1.5  | 6  | 6   | 5.5 | 7  | 5.5  | 9  | 7    | 4   |

. Test aux H.C.G. : juin 1976 (5000UI/J pendant 3 j. en IM)

|                          |               |
|--------------------------|---------------|
| Testostérone (ng/100 ml) | avant : 6.5   |
|                          | après : 105.5 |

. Hyperglycémie provoquée avec insulínémie : juin 1976

| Temps (mn) | Glucosémie (g/l) | Insulínémie (uU/ml) |
|------------|------------------|---------------------|
| - 30       | 0.80             | 7                   |
| 0          | 0.79             | 9                   |
| + 15       | 1.18             | 39                  |
| + 30       | 1.00             | 16                  |
| 45         | 1.12             | 23.5                |
| 60         | 1.35 (+ 68.7 %)  | 47                  |
| 90         | 1.01             | 23.5                |
| 150        | 0.91             | 13.5                |
| 210        | 0.94             | 14                  |
| 240        | 0.57             | 7                   |

. Epreuve de tolérance au jeûne : octobre 1976

|                |              |                  |
|----------------|--------------|------------------|
| NEFA (µm/l)    | avant : 2250 | 18h après : 4470 |
| Glycémie (g/l) | " 0.86       | " " 0.61         |

. Test au Glucagon IM en fin d'épreuve de jeûne : octobre 1976

T0 = fin d'épreuve de jeûne

|                |      |      |          |      |      |      |
|----------------|------|------|----------|------|------|------|
| Temps          | T0   | T5   | T10      | T15  | T20  | T30  |
| Glycémie (g/l) | 0.61 | 0.86 | 0.84     | 0.68 | 0.72 | 0.72 |
|                |      |      | (+40.9%) |      |      |      |





TABLEAU 6

. Bilan lipidique (octobre 1976) :

Electrophorèse lipoprotéines sériques = N

Lipides totaux = 6.60 g/l      Cholestérol = 2.25 g/l

Triglycérides = 0.96 g/l      Phospholipides = 2.80 g/l (N = 1.5 - 2.5)

. Bilan phosphocalcique : Normal

. Chromatographie acides aminés urinaires = Normale

. Ionogramme sanguin = Normal

. Test à la DHA-S (prise de 5 mg per os à 12 h le 29/10/76) :

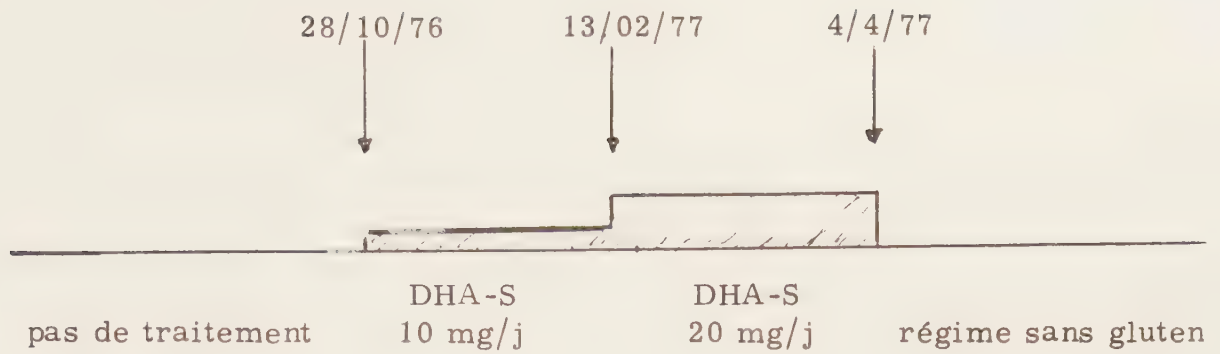
| - Temps (h) | DHA | DHA-S | Testostérone |
|-------------|-----|-------|--------------|
| 0           | 25  | 8.28  | 4.9          |
| 3           | 39  | 29.65 | 4.1          |
| 6           | 91  | 57.12 | 5.1          |
| 12          | 108 | 51.95 | 4.8          |
| 20          | 79  | 49.37 | 4.5          |
| 28          | 63  | 37.99 | 4.5          |
| 36          | 68  | 24.4  | 31.6         |
| 44          | 42  | 23.65 |              |

- Dosages urinaires

|                       | diurèse | 17 OH-CS | 17 Cét | KGS  |
|-----------------------|---------|----------|--------|------|
| 24 h avant 5 mg DHA-S | 700     | 2.51     | 0.42   | 3.86 |
| 24 h après            | 805     | 1.67     | 1.19   | 3.64 |



TABLEAU 7



. Somatomédine :

février 75 : SM = 0.30 A.C. = 9 ans 6 mois

après GH exogène (5 mg/j/3j) SM = 0.37

octobre 76 : avant traitement DHA-S SM = 0.40 A.C. = 10 ans 2 mois

septembre 77 : 6 mois de régime sans gluten SM = 0.49 A.C. = 11 ans 2 mois

. DHA :

|              | A.C.          | DHA plasmatique |
|--------------|---------------|-----------------|
| février 75   | 9 ans 6 mois  | 14              |
| mai 75       | 9 ans 9 mois  | < 10            |
| septembre 75 | 10 ans 1 mois | 13              |
| mars 76      | 10 ans 7 mois | 13              |

. Traitement DHA-S :

|              | 28/10/76      | 13/02/77                | 4/04/77                         |
|--------------|---------------|-------------------------|---------------------------------|
| A.C.         | 10 ans 2 mois | 10 ans 6 mois<br>(+ 4m) | 10 ans 7.5 mois<br>(+ 5.5 mois) |
| T            | 120           | 121                     | 123                             |
| A.S.         | 7 ans 1 mois  | 7 ans 3 mois<br>(+2.5m) | 7 ans 6 mois<br>(+5.5 m)        |
| A.O.         | 5 ans 10 mois | 6 ans 3 mois<br>(+ 5 m) | 6 ans 6 mois<br>(+ 8 mois)      |
| P (Kg)       | 20.9          | 21.9                    | 21.5                            |
| Testis D(ml) | 2             | 2                       | 3                               |
| G(ml)        | 2             | 2                       | 3                               |
| Pilosité A   | 1             |                         | 1                               |
| P            | 1             |                         | 1                               |



TABLEAU 8

. Biopsie jéjunale (18/02/1977) Dr. R. Bouvier

1) Loupe : villosités normales

2) Microscopie optique : muqueuse hétérogène avec zones où les villosités sont effectivement de taille presque normale et une autre zone où elles sont très courtes, à peine saillantes. Elles sont toutes revêtues d'un épithélium bas, hyperacidophile et dédifférencié. L'index mitotique au niveau des glandes paraît augmenté. Le chorion est nettement inflammatoire.

3) Conclusion : l'aspect est celui d'une muqueuse hétérogène, tantôt sub-atrophique (type III), tantôt atrophique sub-totale (type IV).

. Bilan sanguin (15/02/1977)

GR =  $4^{M}700.000$     Hb = 12.7 g    HCM = 27 pg    GB = 10.100    PN = 61 %

PE = 1 %    PB = 2 %    L = 22 %    M = 4 %    Pl = 300.000/mm

Na = 144 meq/l    K = 3.9 meq/l    Cl = 106 meq/l    RA = 26 meq/l

Protéines = 79 g/l    urée = 0.35 g/l    Gly. = 0.90 g/l    Ca = 98 mg/l

P = 43 mg/l

Bilan coagulation et cofacteurs normaux

Chromatographie des acides aminés sanguins : normale

Fer sérique = 43 µg/100 ml (N =  $108 \pm 62$ )

I.B.C. = 450 ug/100 ml (N =  $354 \pm 90$ )

Coefficient de saturation de la Sidérophylle = 9 % (N = 25 % - 47 %)

Acide folique = . sérum : 8.9 ng/ml (N =  $9.2 \pm 4.2$ )

. sang : 154.4 ng/ml (N =  $129 \pm 35$ )

. GR : 381 ng/ml (N =  $325 \pm 90$ )

. Etude des dissaccharidases intestinales (16/02/1977)

(Invertase - Tréhalase - Lactase - Cellobiase) Résultats normaux

. Somatomédine (30/09/77) (sous régime sans gluten depuis 6 mois) = 0.49



- D I S C U S S I O N -

---





## DISCUSSION

---

Chacune de nos observations représente un type physiopathologique particulier de retard de croissance.

La discussion est centrée sur l'analyse de l'activité somatomédine plasmatique dans chacune des observations successivement étudiée.

Compte tenu du petit nombre de dosages et du caractère ponctuel de chacun d'eux, l'analyse qui est faite des résultats se veut volontairement prudente.



PREMIERE OBSERVATION : Zineb B...

---

L'abaissement de l'activité somatomédine plasmatique dans la maladie cœliaque est une notion récente <sup>92-99</sup> . Dans notre observation, l'activité somatomédine plasmatique de base est abaissée ; son taux se normalise lors d'un test court à la GH exogène (12 mg IM en 3 jours) mais reste abaissé lors du traitement au long-cours de 6 mois par la GH exogène (4 mg IM 3 fois par semaine). L'activité somatomédine plasmatique se normalise après 6 semaines de régime sans gluten et reste normale sous régime sans gluten.

Les taux de base de GH qui, dans l'épreuve de stimulation par l'arginine-insuline telle que nous la pratiquons, sont mesurés au terme d'une perfusion de sérum glucosé, sont toujours égaux ou supérieurs à 5 ng/ml, ce qui est un peu supérieur aux chiffres habituellement observés chez l'enfant normal. L'augmentation de la sécrétion de GH est normale lors de la stimulation par arginine-insuline. Une sécrétion de GH insuffisante a été mise en évidence en réponse aux épreuves de stimulation et ceci est attribué à une insuffisance de l'insulinosécrétion <sup>36-184</sup> . Mais le défaut de l'insulinosécrétion n'est pas toujours retrouvé et l'insuffisance de sécrétion de GH, lors des épreuves de stimulation dans la maladie cœliaque, est rapprochée par certains de ce qui s'observe d'une part en période de jeûne chez le rat <sup>157</sup> , d'autre part dans le marasme et la malnutrition chez l'homme <sup>63-142-181</sup> ; l'hypothèse d'un défaut de GH-RF a été avancée pour expliquer l'absence de réserve hypophysaire en GH <sup>157</sup> . Dans notre observation l'insulinosécrétion est normale ; la réserve hypophysaire en GH paraît normale ; les taux relativement élevés de GH sous perfusion glucosée pourraient suggérer une certaine résistance centrale à la freination par le glucose ; cela soulève le rôle éventuel de l'insuffisance en somatomédine dans le cadre d'un feed-back négatif SM-GH. On pourrait également interpréter ces taux de base élevés comme les témoins d'un certain degré de résistance fonctionnelle à la GH.



Ces constatations du comportement de la GH dans notre observation ne vont pas dans le sens de ce qui est publié dans la littérature <sup>184</sup>. Notre observation va plutôt dans le sens des constatations faites dans certains cas de Kwashiorkor et de malnutrition où l'on souligne le contraste entre l'abaissement de l'activité somatomédine plasmatique en regard d'une GH normale ou modérément élevée <sup>63-82-107-144-181</sup>. L'origine de ces discordances de la littérature n'est pas claire ; elle pourrait cependant correspondre à deux phases :

- une première phase de résistance fonctionnelle à la GH avec une GH normale ou légèrement élevée et la présence d'un inhibiteur sérique de la SM
- une deuxième phase où le facteur de carence nutritionnelle devient majeur et la sécrétion de GH insuffisante.

L'existence d'une résistance fonctionnelle à la GH dans notre observation est étayée par l'absence de remontée de l'activité SM plasmatique lors du traitement au long-cours par la GH exogène humaine, alors qu'une normalisation de la SM est observée avec de fortes doses de GH (4 mg/jour/2 jours dans le nanisme hypophysaire). Cela pose le problème de la présence d'un inhibiteur de la SM. On sait que l'existence d'un inhibiteur plasmatique de la SM a été prouvée dans le syndrome de malnutrition avec défaut d'apport calorique et protéique chez l'homme <sup>179</sup>, et clairement démontrée chez le rat en période de jeûne <sup>144</sup>. La normalisation de l'apport protidocalorique entraîne la disparition en quelques jours de l'inhibition plasmatique <sup>82</sup>. On peut imaginer que dans les formes frustrées de maladie coéliquale la carence protidique est compensée grâce à la synthèse d'un inhibiteur sérique de la SM permettant une limitation de la croissance et, par la même, une économie de protéines.

L'absence de déficit en GH, dans notre observation, indique que la génération de SM n'est pas exclusivement dépendante de la GH. La normalisation, sous régime sans gluten, de l'activité SM plasmatique montre que l'équilibre nutritionnel, et peut être la balance protéique, interviennent directement dans la génération de SM. Il est intéressant de souligner que chez notre malade le déséquilibre de la balance protéique ne paraît pas s'être accompagné d'un défaut de synthèse protéique. L'urée sanguine, trouvée à plusieurs reprises à 0.10 g/l, oriente





certes vers une réduction de l'uréogénèse dans un but d'épargne protéique. Mais, dans le même temps, le taux des protides sanguins et de la sérum albumine sont normaux. D'autre part, lors du test court à la GH exogène, l'activité SM plasmatique se normalise. On peut donc penser que si la génération de SM reste dans une certaine mesure dépendante de la GH, le déséquilibre nutritionnel et/ou celui de la balance protéique pourraient intervenir de façon très spécifique et prépondérante sur le métabolisme de la SM, que ce soit au niveau de sa synthèse, de sa libération, de son transport, de son action périphérique ou de son catabolisme.

Il convient de faire remarquer que l'hyposidérémie ne semble pas devoir intervenir sur la génération de SM dans la mesure où chez notre malade l'activité SM plasmatique se normalise alors même que l'hyposidérémie persiste sous régime sans gluten.

Sous l'effet du régime sans gluten, la normalisation de l'activité SM plasmatique est contemporaine d'une accélération de la vitesse de croissance, laquelle fait un bond de + 6.5 cm à + 11.5 cm par an. Cet élément est à nuancer du fait de la puberté en cours ; néanmoins, dans la période anté-pubertaire et avant la mise au régime sans gluten, la vitesse de croissance est passée de + 3 cm à + 6.5 cm par an. Il est donc particulièrement intéressant de constater que la normalisation de l'activité SM plasmatique est contemporaine d'un bond de la vitesse de croissance. La bonne corrélation entre le taux de SM et la vitesse de croissance, passé le cap des deux premières années de vie, est un fait souligné par de nombreux auteurs

### Conclusion :

Cette observation de maladie cœliaque réalise un modèle physiopathologique où l'altération des relations du couple SM-GH permet de mettre à jour le rôle du déséquilibre nutritionnel sur la SM et de soulever l'hypothèse d'un inhibiteur de la SM.





DEUXIEME OBSERVATION : Philippe B...

Le retard de croissance est une des caractéristiques de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant. A ce titre, notre deuxième observation n'apporte rien d'original, sinon le fait que c'est précisément la petite taille qui a fait découvrir l'insuffisance rénale.

Les différents facteurs impliqués dans le retard de croissance de l'IRC, sans préjuger de leur importance physiopathologique, sont classés en deux groupes

- les facteurs le plus souvent rencontrés associent l'hypomalnutrition, l'ostéodystrophie, l'acidose et l'abaissement de la SM.
- les facteurs accessoirement rencontrés associent l'anémie, l'H.T.A., l'infection, l'hyposthénurie et la "rétention métabolique".

Il est intéressant de souligner les particularités clinico-biologiques de notre observation. La note clinique se résume en une petite taille et un syndrome polyuropolydipsique franc. Il n'y a pas d'H.T.A. L'ostéodystrophie est modérée. La note biologique comporte un certain nombre d'éléments perturbés :

- altération de la filtration glomérulaire importante avec effondrement des clearances à l'inuline et à la créatinine;
- altération de la fonction tubulaire avec hyposthénurie, perte du pouvoir de concentration urinaire;
- enfin, hyperazotémie, anémie modérée, perte de sel et acidose métabolique compensée.

A l'opposé, il convient de souligner l'absence de protéinurie, de glycosurie, d'infection urinaire et enfin les taux à la limite supérieure de la normale de la calciurie et de la phosphaturie.

Sur le plan des facteurs endocriniens, il faut mentionner le caractère normal de la fonction thyroïdienne ; par contre, il y a une importante hyperparathyroïdie avec ostéodystrophie. L'insulinosécrétion et la sécrétion de GH sont normales.



Le caractère légèrement augmenté de la sécrétion de GH dans l'IRC est un fait connu et le retard de croissance ne lui est pas impliqué. Par contre, l'activité SM plasmatique est franchement abaissée dans l'IRC où ce fait a clairement été mis en évidence par Saenger <sup>141</sup>, soulignant la normalisation de la SM après transplantation rénale. La transplantation rénale ne modifie pas la sécrétion de GH. L'altération de la génération de SM avant transplantation n'est donc pas le fait de la GH. L'insuffisance nutritionnelle ne semble pas impliquée dans la mesure où un régime approprié ne modifie pas l'activité SM plasmatique ; notre observation le suggère bien dans la mesure où il n'y a ni protéinurie ni glycosurie.

Le rôle de l'hyperazotémie dans l'abaissement de la SM semble secondaire ou nul dans la mesure où la transplantation normalise complètement l'activité SM plasmatique dans des cas où l'azotémie reste supérieure à la normale.

Le rôle de la balance hydrique n'est pas mentionné dans la littérature. C'est incontestablement un facteur perturbé dans notre observation. Toutefois, l'abaissement de l'activité SM plasmatique s'observe dans les IRC sans diabète insipide <sup>141</sup>

Les rôles respectifs de la perte de sel et de l'acidose sur la SM sont vraisemblablement peu importants dans la mesure où leur correction par le biais de la supplémentation en NaCl et bicarbonate ne normalise pas pour autant l'activité SM plasmatique dans notre observation.

L'altération de la filtration glomérulaire suit assez fidèlement l'abaissement de l'activité SM plasmatique : en dessous de  $30 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$  de filtration glomérulaire la SM est toujours abaissée <sup>152</sup>. Ce critère est retrouvé dans notre observation.

On sait depuis Mc Conaghey <sup>103</sup> que le rein est un lieu de synthèse de la SM ; on imagine aisément que les altérations rénales observées en histologie participent à l'abaissement de la SM et que la transplantation la normalise.

Toutefois, le facteur incontestablement le plus intéressant à considérer dans la pathogénie de l'abaissement de la SM dans l'IRC est l'hypothèse d'un inhi-



biteur plasmatique de la SM.

L'existence de ces inhibiteurs plasmatiques est connue :

- chez le rat en période de jeûne <sup>143</sup>
- chez l'homme dans la malnutrition protidocalorique <sup>182</sup>

C'est en dosant la SM par la méthode des radiorécepteurs que Takano<sup>165</sup> a mis en évidence un taux élevé de somatomédine A chez 4 des 8 malades porteurs d'une IRC avec retard de croissance. L'hypothèse d'un inhibiteur plasmatique permet d'expliquer les taux de SM mesurés par méthode biologique contrastant avec les taux élevés de SM mesurés par méthode de radiorécepteurs.

Un élément supplémentaire incite à la prudence dans l'interprétation de l'activité SM plasmatique mesurée par une méthode biologique basée sur l'incorporation du <sup>35</sup>SO<sub>4</sub> dans le cartilage. On sait en effet que les sulfates peuvent être augmentés de 30 % dans l'IRC et perturber ainsi le résultat du dosage biologique <sup>141-152</sup>. Il faut souligner le peu d'intérêt porté sur le taux des sulfates plasmatiques d'une manière générale dans la littérature. Il semble important de vérifier les deux taux dans les circonstances comportant une diminution de l'activité SM plasmatique

### Conclusion :

Dans cette observation d'IRC nous retrouvons les perturbations de l'activité SM plasmatique décrites dans la littérature. Le rôle particulier de la balance hydroélectrique sur la SM est discuté et les éléments pouvant perturber le dosage biologique de l'activité SM plasmatique et l'interprétation des résultats sont rappelés.





### TROISIEME OBSERVATION : Lydia R...

---

Lydia présente une forme de croissance et puberté retardées apparemment idiopathique avec insuffisance androgénique surrénalienne. Cette entité a bien été individualisée dans la thèse d'Evrard. Les taux plasmatiques de DHA et DHA-S sont en effet très anormalement abaissés, qu'ils soient rapportés à l'âge chronologique de l'enfant ou même à son âge statural ; cela paraît témoigner d'une insuffisance ou d'un retard d'adrénarche.

On fera remarquer que dans le cas de Lydia, lors du test à la Métopyrone<sup>R</sup>, les taux de DHA et de DHA-S montent bien, indiquant une capacité de sécrétion androgénique surrénalienne intacte.

L'étude de l'hormone de croissance n'est pas en faveur d'un déficit : le cycle mycthéral de GH est normal, avec un bon pic nocturne ; toutefois il a fallu plusieurs tests de stimulation de la sécrétion de GH pour obtenir une réponse normale.

Par contre, l'insulinosécrétion paraît insuffisante puisque l'insulinémie ne dépasse pas 23 uU/ml au cours de plusieurs hyperglycémies provoquées par voie I-V ; il faudra ensuite une hyperglycémie importante (6g/l) pour obtenir une stimulation de l'insulinosécrétion satisfaisante (134  $\mu$ U/ml).

L'activité somatomédine plasmatique de base est légèrement abaissée : 0.42 U. Il est intéressant de mentionner que Lecornu a rapporté une diminution de l'activité SM plasmatique dans 6 cas de nanisme primordiaux sans déficit en GH mais présentant une insulino-pénie<sup>98</sup>. De même, la mise en évidence d'un abaissement de la SM dans le diabète insulino-prive conduit à évoquer une relation entre la sécrétion d'insuline et la génération de SM.

Sous l'effet de la GH exogène (Tableau 1 page 90) l'activité SM plasmatique passe de 0.42 à 1.40 U. Dans les déficits partiels ou prononcés en GH, l'élévation du taux de SM sous GH exogène n'est pas aussi intense ni aussi rapide<sup>98-149-150</sup>. Lydia semble donc posséder une capacité de génération de SM satisfaisante et GH dépendante.





A partir de l'instauration du traitement de DHA-S le taux de SM plasmatique est normal, supérieur à 1 U. Il faut noter cependant que dans l'année précédant le traitement à la DHA-S la vélocité de croissance s'est accélérée. Cette accélération s'est maintenue pendant les deux années suivantes lors du traitement à la DHA-S. Lydia a débuté sa puberté au terme de la première année de traitement de DHA-S (S2 à 13 ans). Nous ne possédons malheureusement pas de dosage de SM pendant la période où la vélocité de croissance s'accélère, avant traitement à la DHA-S. On se contente de faire remarquer que les taux normaux de SM observés sont contemporains d'une vélocité de croissance accélérée.

Le comportement de la SM dans la puberté physiologique ou pathologique est peu étudié dans la littérature. Dans 9 cas de croissance et puberté retardées (dont le type physiopathologique n'est pas précisé), Hall précise que la SM, bien que dans les limites de la normale, est en moyenne significativement plus basse que chez les témoins normaux du même âge ; les taux de SM ont une bonne corrélation avec la vélocité de croissance d'une part, la maturation dentaire d'autre part.

Dans 14 cas de puberté précoce (11 idiopathiques, 3 déficits en 21 hydroxylase) ayant tous un âge osseux supérieur à l'âge statural, la somatomédine est augmentée significativement par rapport aux témoins ; la corrélation entre la SM et l'âge osseux d'une part, la SM et la vélocité de croissance d'autre part est bonne. Le mécanisme de l'augmentation de la SM n'est pas élucidé <sup>152</sup>. Dans notre observation on ne peut préciser le rôle respectif de la puberté ou (et) du traitement à la DHA-S dans l'évolution du taux de SM. Le rôle de l'adrénarche dans la croissance est difficile à apprécier. On peut se demander si les androgènes surrénaliens nécessitent l'intervention du couple GH-SM ou agissent seuls ; par analogie nous précisons que dans le myxœdème la sécrétion de GH et la génération de SM sont normales et les arguments expérimentaux sont en faveur d'une action directe des hormones thyroïdiennes sur l'os <sup>6</sup>. L'étude de la SM dans la prémature pubarche paraît d'un grand intérêt.

En conclusion, l'intérêt de cette observation est de soulever le problème des relations entre la SM et l'adrénarche.



#### QUATRIEME OBSERVATION : Alfredo G...

---

Notre quatrième observation se distingue des trois précédentes dans la mesure où l'ensemble des anomalies constatées ne peuvent être réunies dans un cadre étiologique commun. Alfredo se présente sous la forme d'un nanisme harmonieux asymptomatique sans déficit en GH ou en insuline, avec une activité somatomédine plasmatique basse, une DHA-S basse et une muqueuse jéjunale sub-atrophique à atrophique.

L'élément le plus difficile à saisir est l'anomalie de la muqueuse jéjunale dans la mesure où cette anomalie pose le problème d'une malabsorption éventuelle sans préjuger de son étiologie. On rappelle néanmoins qu'il n'y a pas de trouble digestif actuel ou dans le passé, qu'il n'y a pas d'anémie mais une hypochromie isolée ; il n'y a pas d'hypoprotidémie, pas d'anomalie chromatographique des acides aminés sanguins, pas d'abaissement des folates sanguins, pas d'ostéoporose radiographique, pas de parasites mis en évidence dans les selles, pas d'effet du régime sans gluten bien suivi pendant 6 mois et enfin pas d'abaissement des disaccharidases intestinales dosées sur le fragment de biopsie. Dans ce contexte la probabilité d'une malabsorption est réduite. On situe néanmoins la discussion dans deux hypothèses :

H1 - Malabsorption

H2 - Absence de Malabsorption

#### H1 - Malabsorption :

L'activité somatomédine abaissée dans les malabsorptions est un phénomène connu et décrit <sup>92-99</sup>. Dans la maladie cœliaque le taux se normalise sous l'effet du régime sans gluten. La possibilité d'une maladie cœliaque chez Alfredo semble exclue. On sait également que l'on peut observer un abaissement de la SM dans les syndromes de malnutrition protido-calorique (Kwashiorkor, Marasme) et que la malabsorption peut réaliser un état fonctionnel de carence protido-calorique. Dans ce contexte, la GH est normale ou légèrement augmentée <sup>63-82-144-181</sup>. Il faut souligner que chez Alfredo, si les taux de base de GH sont normaux, il existe une réponse assez importante à la stimulation par arginine-insuline (de 1 à 40 ng/ml)



dans les deux tests effectués. Cette réponse vigoureuse traduit une capacité de sécrétion hypophysaire de GH normale voire élevée et cela n'est peut être que le témoin de l'abaissement de la SM dans la mesure où l'hypothèse du feed-back négatif est communément admise.

En fin de compte, l'analyse des taux de SM et de GH n'est pas incompatible avec l'hypothèse d'une malabsorption.

## H2 - Absence de malabsorption :

L'abaissement de la SM avec GH normale ou augmentée est décrite dans deux autres circonstances : le nanisme de Laron et la cirrhose. Dans le nanisme de Laron, les taux de base de GH dosée par méthode radioimmunologique sont élevés. Il s'agit d'un des critères de diagnostic. Chez ces malades la GH exogène est incapable de promouvoir l'augmentation de la génération de SM ; les autres effets métaboliques de la GH (rétention azotée, calciurie) sont variables : abaissés ou normaux<sup>28-38-41-96</sup>. Chez Alfredo la GH exogène est incapable de stimuler la génération de SM (Tableau 3 page 100) ; par contre, la rétention azotée urinaire paraît normale selon les normes de Prader<sup>128</sup>. Ce test suggère que seule la génération de SM est altérée mais n'oriente pas vers une anomalie des récepteurs à la GH telle qu'elle est proposée dans le nanisme de Laron. Une anomalie de la GH chez Alfredo est peu vraisemblable car dans les déficits partiels ou importants en GH le taux de SM augmente bien sous l'effet de la GH exogène

New et al.<sup>114</sup> publient une observation très proche de la notre mais le nanisme y est plus marqué (de 1.9 à 58 ng/ml à 60'). La SM reste très abaissée sous GH exogène, alors que la rétention azotée et la calciurie sont dans les limites que Prader admet comme normales. Le taux de DHA et la biopsie intestinale ne sont pas mentionnés. L'âge osseux semble être légèrement inférieur ou égal à l'âge statural. Enfin, la première dent est apparue à 12 mois (5 mois chez Alfredo).

Dans la cirrhose hépatique la SM est basse, la GH normale ou élevée. Il n'y a pas de corrélation entre le taux d'albumine et celui de SM<sup>151-163-196</sup>.

L'hypothèse d'une hépatopathie chez Alfredo est très peu probable : les protéines sériques, bilan de coagulation avec cofacteurs sont normaux ; le foie est normal au palper.





Il faut adjoindre à ces faits les taux bas de DHA qui restent cependant en rapport avec l'âge osseux. Nous pensons que cet élément ne traduit pas un déficit androgénique surrénalien stricto sensu mais s'interprète plutôt comme un témoin du niveau de maturation somatique.

Il est enfin intéressant de préciser que chez Alfredo on observe le rapport  $AC > AS > AO$ . Or, le caractère très retardé de l'AO se situe dans un contexte de déficit apparemment isolé en SM (GH et fonction thyroïdienne normales).

Le dernier élément que nous soulignons concerne le pronostic de la taille définitive d'Alfredo ; l'ensemble des auteurs s'accorde pour attribuer une bonne corrélation entre le taux de SM et la vélocité de croissance. La SM se trouve donc au centre du pronostic de taille chez Alfredo ; l'âge osseux étant très abaissé, le potentiel de croissance reste assez bon.

En résumé, on voit que le comportement du couple GH-SM rapproche cette observation de 4 contextes possibles :

- 1) une malabsorption
- 2) un nanisme de type physiopathologique non décrit : anomalie primaire et isolée de la génération de SM
- 3) une cirrhose ou hépatopathie
- 4) un retard de maturation somatique (affectant la SM au même titre que la DHA).

-----

La discussion de ces 4 observations met en évidence l'intérêt du dosage de la somatomédine tant dans un but diagnostique que dans un but physiopathologique où les inconnues restent nombreuses. C'est à une meilleure connaissance de ce facteur de croissance que l'on compte travailler.





- C O N C L U S I O N S -

---



## C O N C L U S I O N S

A partir de quatre observations constituant 4 types physiopathologiques distincts de retard de croissance (nanisme hypophysaire excepté), nous avons effectué une analyse des différentes particularités cliniques, biologiques et discuté le rôle de l'activité somatomédine plasmatique.

Dans nos deux premières observations les données cliniques et biologiques rejoignent celles de la littérature : l'abaissement de l'activité somatomédine plasmatique dans la maladie coeliaque et l'insuffisance rénale font discuter les rôles respectifs de l'apport calorique et protéique d'une part, de la balance hydroélectrolitique et de la fonction rénale d'autre part dans la régulation de la génération de somatomédine.

Dans l'observation présentant une forme extrême de croissance et puberté retardées apparemment idiopathique avec taux plasmatique très bas de DHA-S évoquant un retard ou une absence d'adrénarche, la génération de somatomédine est dans les limites de la normale. La somatomédine ne semble donc pas liée au phénomène de l'adrénarche et au retard de maturation somatique.



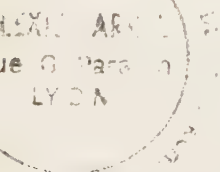
## C O N C L U S I O N S

+ + + + +

Enfin, dans notre dernière observation, le retard de croissance reste inexpliqué. La glycorégulation, l'insulinosécrétion et la sécrétion de GH sont normales. Nous n'avons pas d'hypothèse cohérente permettant d'expliquer d'une part l'abaissement de l'activité somatomédine plasmatique, laquelle ne remonte pas sous l'effet de la GH exogène, d'autre part le taux plasmatique bas de DHA-S. On ne peut préciser si ces anomalies sont à l'origine du retard de croissance ou n'en sont que les témoins. Cette observation illustre bien les progrès restant à accomplir pour parvenir à une meilleure compréhension du rôle respectif de la somatomédine et des autres facteurs intervenant dans la croissance.

Le Président de la Thèse,

le Doyen de la Faculté de Médecine  
Alexis Carrel



Vu et Permis d'imprimer  
LYON, le 23 OCT. 1978

Le Président de l'Université  
Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales,





## BIBLIOGRAPHIE

---

- 1 - Acheson R.M.  
Maturation of the skeleton in human development  
W.B. Saunders Company 1966 , Falkner edit.
- 2 - Adamson L.F. and Anast C.S.  
Biochim. Biophys. Acta. 121 : 10, 1966
- 3 - Almquist S., Ikkos D., Luft R.  
Acta Endocrinol. 36 : 577, 1961
- 4 - Almquist S., Lindsten J. and Lindvall N.  
Acta Endocrinol. 42 : 168, 1963
- 5 - Angeletti R.H., Bradshaw R.A.  
Proc. Nat. Acad. Sci. 62 : 2417, 1971
- 6 - Audhya T.K., Gibson K.D.  
Proc. Nat. Acad. Sci. 72 : 604, 1975
- 7 - Auxology : human growth in health and disorder  
Edit. Gedda. L., Parisi. P., Academic Press. London 1978
- 8 - Bala R.M., Beck J.C.  
Can. J. Physiol. Pharmacol. 51 : 845, 1973
- 9 - Bala R.M., Ferguson K.A. and Beck J.C.  
Endocrinology 87 : 506, 1970
- 10 - Bala R.M., Smith G.R.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43 : 907, 1976
- 11 - Benedetti A. et al.  
Acta Endocrinol. - Congr. Lausanne 1977 - P. 229 Abst. 401
- 12 - Benker G. et al.  
Acta Endocrinol. - Congr. Lausanne 1977 - p. 244 abst. 432
- 13 - Binet E., Schlumberger A., Chaussain J.L., Job J.C.  
Arch. Franç. Péd. 31 : 339, 1974
- 14 - Binoux M., Schimpff R.M., Donnadieu M.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44 : 1006, 1977
- 15 - Bommer J., Huberti H., Kremprien B.  
Acta Endocrinol. Suppl. 212 : 186, 1977





- 16 - Chochinov R.H., Daughaday W.H.  
Diabetes, 25 : 994-1007, 1976
- 17 - Chochinov R.H., Ketupanya A., Mariz I.K., Underwood L.E.,  
Daughaday W.H.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42 : 983, 1976
- 18 - Clemmons D.R., Hintz R.L., Underwood L.E., Van Wyk J.J.  
Isr. J. Med. Sci., 10 : 1254, 1974
- 19 - Cohen S.  
J. Biol. Chem. , 237 : 1555, 1962
- 20 - Costin G., Kogut M.P., Philipps L.S. and Daughaday W.H.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 42 : 370, 1976
- 21 - Daughaday W.H.  
Prostag. Med., 46 : 84, 1969
- 22 - Daughaday W.H.  
Advan. Intern. Med., 17 : 237, 1971
- 23 - Daughaday W.H.  
Adv. Metab. Disord., 8 : 159, 1975
- 24 - Daughaday W.H., Garland J.T.  
Second Int. Sympos. on growth hormon, 1971, Milan  
Pecile A. and Mullen E.E., Eds.  
Excerpta Medica , 511, 1972
- 25 - Daughaday W.H., Hall K., Raben M.S., Salmon W.D., Van den Brande J. L,  
Van Wyk J.J.  
Nature, 235 : 197, 1972
- 26 - Daughaday W.H., Herington A.C. and Philips L.S.  
Ann. Rev. Physiol., 37 : 211, 1975
- 27 - Daughaday W.H. and Kipnis D.M.  
Recent, Prog. Horm. Res., 22 : 49, 1966
- 28 - Daughaday W.H., Laron Z., Pertzalan A and Heins J.N.  
Trans. of the Assoc. of American Physicians, 82 : 129, 1969
- 29 - Daughaday W.H. and Mariz I.K.  
J. Lab. Clin. Med., 59 : 741, 1962
- 30 - Daughaday W.H., Philipps L.S. and Herington A.C.  
Meth. Enzym., 37 : 93, 1975



- 31 - Daughaday W.H., Philipps L.S., Mueller M.C.  
Endocrinol., 98 : 1214, 1976
- 32 - Daughaday W.H., Reeder C.J.  
J. Lab. Clin. Med., 68 : 357-368, 1966
- 33 - Daughaday W.H., Salmon W.D., Alexander F.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 19 : 743-758, 1959
- 34 - David L., Evrard A., Betend B.  
Med. Infant. , 8 : 947, 1977
- 35 - David L., Falcao E., Evrard A.  
Med. Infant., 8 : 1021, 1977
- 36 - Day G., Evans K., Wharton B.  
Arch. Dis. Childh., 48 : 41, 1973
- 37 - Demers L.M., Gabbe S.G., Villee C.A., and Greep R.O  
Endocrinol., 91 : 170, 1972
- 38 - D'Ercole A.J., Underwood L.E., Van Wyk J.J.  
J. Pediat., 90 : 375, 1977
- 39 - Dulak N.C., Temin H.M.  
J. Cell. Physiol., 81 : 153, 1973
- 40 - Elders M. J., Garland J.T., Daughaday W.H., Fisher D.A.,  
Whitney J.E., Hughes E.R.  
J. Pediat., 83 : 253, 1973
- 41 - Elders M.J., Wingfield B.S., Mc Natt L.M., Hughes E.R.  
Pediat. Res., 7 : 324, 1973
- 42 - Eigenmann et al.  
Acta endocrinol. - Congr. Lausanne 1977, p. 245 abst. 433
- 43 - Elders M.J., Wingfield B.S., Mc Natt M.L., Clarke J.S., Hughes E.R.  
Am. J. Dis. Child., 129 : 1393, 1975
- 44 - Evrard A.  
Thèse Lyon 1977
- 45 - Falkner F.  
Human development  
W.B. Saunders Ed. 1963
- 46 - Ferguson A., Mc Clure J.P. and Townley R.R.W.  
Acta Paed. Scand., 64 : 541, 1976



- 47 - Filipsson R., Hall K., Lindsten J.  
Adv. Metab. Disord., 9 : 425, 1978
- 48 - Finkelstein J.W., Kream J., Ludan A., Hellman L.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 35 : 13, 1972
- 49 - François R. et David L.  
Association Générale de l'Internat des Hopitaux de Lyon, octobre 1972
- 50 - Frazier W.A., Angeletti R.H., Bradshaw R.A.  
Science, 176 : 482, 1972
- 51 - Froesch E.R. et al.  
Recent Progr. Horm. Res., 23 : 565, 1967
- 52 - Froesch E.R. et al.  
Acta Endocrinol. Suppl., 184 : 183, 1974
- 53 - Froesch E.R., Bürgi H., Ramseier E.B., Bally P. and Labhart A.  
J. Clin. Invest., 42 : 1816, 1963
- 54 - Froesch E.R., Schlumpf U., Heiman R., Lapf J., Humbel R.E. and Fitschard W.J.  
Ad. Metab. Disord., 8 : 203-10, 1975
- 55 - Fryklund L., Uthne K., Sievertson H. and Westermarck B.  
Biochem. Biophys. Res. Commun., 61 : 950-56, 1974
- 56 - Furlanetto R.W., D'Ercole A.J., Underwood L.E. and Van Wyk J.J.  
Int. Congr. Endocrinol. Hamburg 1976, Abst. 392 p. 161
- 57 - Furlanetto R.W., Underwood L.E., Van Wyk J.J. and D'Ercole A.J.  
J. Clin. Inv., 60 : 648, 1977
- 58 - Furlanetto R.W. and Van Wyk J.J.  
The Endocrine Society, Congr. Miami 1978, abst. 412 p. 281
- 59 - Girod C.  
Leçon sur les glandes endocrines - Simep Ed. Lyon, 1968
- 60 - Gluckman P.D., Holdaway I.M.  
Clin. Endocrinol., 5 : 545, 1976
- 61 - Gospodarowicz D.  
Nature, 249 : 123, 1974
- 62 - Gospodarowicz D., Rudland P., Lindstrom J., Bernirschke K.  
Ad. Metab. Disord., 8 : 301, 1975



- 63 - Grant D.B., Hambley J., Becker D. and Pimstone B.L.  
Arch. Dis. Childh., 48 : 596, 1973
- 64 - Greulich W.W., Pyle S.I.  
Radiographic atlas of squelettal development  
London, Stanford Press, 1959, 2nd Ed.
- 65 - Häger A., Thorell J.I.  
Acta Paediat.Scand., 62 : 231, 1973
- 66 - Hall K.  
Acta Endocrinol., 63 : 338, 1970
- 67 - Hall K.  
Acta Endocrinol., 66 : 491, 1971
- 68 - Hall K.  
Acta Endocrinol.Šuppl., 163 : 1-52, 1972
- 69 - Hall K., Bozovic M.  
Hormon. Metab. Res., 1 : 235, 1969
- 70 - Hall K., Filipsson R.  
Acta Endocr., 78 : 239, 1975
- 71 - Hall K., Takano K. and Kryklund L.  
J.Clin. Endocrinol. Metab., 39 : 973, 1974
- 72 - Hall K., Takano K., Fryklund L. and Sievertson H.  
Ad. Metab. Disord., 8 : 19-46, 1975
- 73 - Hall K., and Uthne K.  
Acta Med. Scand., 190 : 137, 1971
- 74 - Hall K. and Wyk J.J.  
Current Topics in Experimental Endocrinology  
New York Academic Press Inc. 1973
- 75 Haour F. and Bertrand J.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 38 : 334, 1974
- 76 - Hepp K.D., Renner R.  
Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett. 20 : 191, 1973
- 77 - Hill D.J.  
Acta Endocrinol. Suppl., 212 : 99, 1977
- 78 - Hintz R.L., Clemmons D.R., Underwood L.E. and Van Wyk J.J.  
Proc. Nat. Acad. Sci., 69 : 2351, 1972





- 79 - Hintz R.L. and Liu F.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 45 : 988, 1977
- 80 - Hintz R.L., Orsini E.M., Van Camp M.G.  
56th Meeting Endocr. Soc. Atlanta, Ga, 17 : 237, 1974
- 81 - Hintz R.L., Seeds J.M., Johnsonbaugh R.E.  
Am. J. Dis. Child., 131 : 1249, 1977
- 82 - Hintz R.L., Suskind R., Amatayakul K., Thanangkul O. and Olson R.  
J. of Ped., 92 : 153, 1978
- 83 - Hintz R.L., Underwood L.E., Clemmons D.R., Voina S.I. Marshall R.N.  
and Van Wyk J.J.  
Proc. Endocr. Soc. 1974
- 84 - Hollenberg M.D., Cuatrecasas P.  
Proc. Nat. Acad. Sci., 70 : 2964, 1973
- 85 - Horton W.A., Rimoin D.L., Underwood L.E. and Van Wyk J.J.  
New Engl. J. Med., 8 : 454, 1976
- 86 - Illiano G., Cuatrecasas P.  
Science, 175 : 906, 1972
- 87 - Jacobs L.S., Sneed D.S., Garland J.T., Laron Z. and Daughaday W.H.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 42 : 403, 1976
- 88 - Jepson J.H., McGarry E.E.  
Blood, 39 : 238, 1972
- 89 - Job J.C., Rappaport R.  
Arch. Franç. Pédi., 31 : 333, 1974
- 90 - Kastrup K.W., Peitersen B.  
17th Ann. Meet. Europ. Soc. Paediat. Endocrinol. Athens 1978 abst. 86
- 91 - Kenny F.M. Guyda H.J., Wright J.C. and Friesen H.G.  
J. Clin. Metab., 36 : 378, 1973
- 92 - Kerpel-Fronius E., Kiss S, Kardos G., G'acs G.  
Monatss. Kinderh., 125 : 783, 1977
- 93 - Kostrup K.W., Andersen H., Hanssen F.K.  
Acta Paediat. Scand., 64 : 613, 1975
- 94 - Kostyo J.L., Nutting D.F.  
Horm. Metab. Res., 5 : 167, 1973



- 95 - Laron Z., Pertzalan A. and Mannheimer S.  
Israel Journal of Medical Sciences, 2 : 151, 1966
- 96 - Laron Z., Pertzalan A., Karp M., Kowaldo-Silberged A. and  
Daughaday W.H.  
Journal of Clinical Endocrinol. and Metab., 33 : 332, 1971
- 97 - Lecornu M.  
C.R. Soc. Biol. (Paris) : 167 : 519, 1973
- 98 - Lecornu M.  
Arch. Franç. Péd., 30 : 595-608, 1973
- 99 - Lecornu M., David L., François R.  
Helv. Acta Paed. 1978 in press
- 100 - Lecornu M. Fonlupt J., Jezequel C., Contal Y.  
Arch. Franç. Péd., 33 : 277, 1976
- 101 - Lewy J.E., New M.I.  
Am. J. Med., 58 : 65, 1975
- 102 - Liberti J.P., and Miller M.S.  
Endocrinol. 103 : 29, 1978
- 103 - Mc Conaghey P., Dehnel J.  
J. Endocrinol., 52 : 587, 1972
- 104 - Mc Conaghey P. and Sledge C.B.  
Nature, 225 : 244, 1970
- 105 - Mac Conaghey P.D., Sledge C.B.  
J. Endocrinol., 52 : 587, 1972
- 106 - Marshall R.N., Underwood L.E., Voina S.J., Foushee D.B. and  
Van Wyk J.J.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 39 : 283, 1974
- 107 - Martin J.M. and Jambrosic J.  
XIth Acta Endocrinol. Cong. Lausanne 1977, abst. 143
- 108 - Mayberry H.E., Van den Brande J.L., Van Wyk J.J., Waddel W.J.  
Endocrinol., 88 : 1309, 1971
- 109 - Mayer P., Klett M., Michalk D., Heinrich U., Shönberg D.  
Ann. Meet. Europ. Soc. Paediat. Endocrinol. Athens 1978, abstr. 109



- 110 - Megyesi K. et al.  
Biochem. Biophys. Res. Comm., 57 : 300, 1974
- 111 - Morell B., Froesch E.R.  
Eur. J. Clin. Invest., 3 : 119, 1973
- 112 - Mosier D.H., Dearden L.C., Jansons R.A., Hill R.R.  
Endocrinology 102 : 386, 1978
- 113 - Nelson  
Textbook of Pediatrics  
Vaughan and Mc Kay- Tenth Edition
- 114 - New M.I., Schwartz E., Parks G.A., Landey S., and Wiedmann E.  
J. Ped., 80 : 620, 1972
- 115 - Nishikawa K., Armelin H.A., Sato G.  
Proc. Nat. Acad. Sci., 72 : 483, 1975
- 116 - Oelz O., Froesch E.R, Bunzli H.F., Humbel R.E., Ritschard W.J.  
Hand book of Physiology-Endocrinology, 1 : 685, 1972
- 117 - Parker M.L., Daughaday W.H.  
1st Int. Congr. growth horm. Excerpta Medica, 158 : 356, 1968
- 118 - Pennisi A.J., Philipps L.S., Uittenbogaert C., Ettenberger R.B.,  
Malekzadeh H.M., Fine R.N.  
Proc. Clin. Dial. Transplant. Forum, 6 : 181, 1976
- 119 - Philipps L.S.  
Endocrin. Soc. Miami 1978, abstr. 31 p. 90
- 120 - Philipps L.S., Harvey S., Young B.S.  
Diabetes : 25, 516, 1976
- 121 - Philipps L.S., Hernigton A.C., Daughaday W.H.  
Adv. Hum. GH Res. Symp. Baltimore, 50, 1973
- 122 - Philipps L.S., Orawski A.T., Belosky D.C.  
Endocrinology 103 : 121, 1978
- 123 - Pierson M., Grignon G., Malaprade D. et Hartemann P.  
Ann. Biol. Clin., 34 : 11-18, 1976
- 124 - Pierson M., Malaprade D., Fortier G., Belleville F., Lasbennes A.,  
Wuilbercq L.  
Arch. Franç. Ped., 35 : 151, 1978



- 126 - Pimstone B.L., Wittmann W., Hansen J.D.L. and Murray P.  
Lancet 2 : 779, 1966
- 127 - Powell G.F., Brasel J.A. and Blizzard R.M.  
N. Engl. J. Med., 276 : 1271-78, 1967
- 128 - Prader A., Zachmann M., Poley J.R., Illig R.  
Acta Endocrinol., 57 : 115, 1968
- 129 - Putkamer K.V., Bierich J.R., Brugger F., Hirsch W., Schönberg D.  
Deutsch. Med. Wschr., 102, 983, 1977
- 130 - Pappaport R., Czernichow P., Prevost C, Jullien M.  
Ann. Pediat., 24 : 63, 1977
- 131 - Rappaport R., Prevost C.  
J. Pediat., 90 : 963, 1977
- 132 - Rechler M.M., Nissley S.P., Podskalny J.M., Moses A.C. and  
Fryklund L.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 44 : 820, 1977
- 133- Renault Y.  
Thèse Lyon 1976
- 134 - Renner R., Hepp K.D., Humbel R.E, Froesch E.R.  
Horm. Metab. Res., 5 : 56, 1973
- 135 - Rimoin D.L, Horton W.A.  
J. Pediat., 92, 697, 1978
- 136 - Rothenberg L.H., Hintz R., Van Camp M.  
Am. J. Orthod., 71 : 666, 1977
- 137 - Royer P.  
E.M.C. Glandes Endocrines, 10033 D 10, 1967
- 138 - Ruitton A., Tell G., David M., Rocard E.  
Eur. J. Clin. Biol. Res., 9 : 846, 1972
- 139 - Saenger P., Levine L.S., Wiedmann E., Schwartz E. and New M.I.  
J. Pediat., 88 : 155, 1976
- 140 - Saenger P., Schwartz E., Wiedmann E., Levine L.S., Tsai M.  
and New M.I.  
Acta Endocrinol., 81 : 9 , 1976





- 141 - Saenger P., Wiedemann E., Schwartz E., Korth-Schutz, Lewy J.E.,  
Riggio R.R., Rubin A.L., Stenzel K.H., New M.L.  
Pediat. Res., 8 : 163-169, 1974
- 142 - Salmon W.D., Jr.  
Excerpta Med, Sect. 3 : 180, 1972  
Proc. Int. Symp. growth horm., 2nd Milan 1971
- 143 - Salmon W.D. Jr  
growth and growth hormon  
Pecile A. and Müller E.E., Eds.  
Excerpta Med. (Amst.), Int.Congr. Series No 244 : 180, 1972
- 144 - Salmon W.D. Jr  
Adv. Metab. Dis., 8 : 183, 1975
- 145 - Salmon W.D. Jr, Daughaday W.H.  
J. Lab. Clin. Med., 49 : 825-836, 1957
- 146 - Salmon W.D. Jr, Duvall M.R.  
Endocrinology, 86 : 721,727, 1970
- 147 - Salmon W.D. Jr, Duvall M.R. and Thompson E.Y.  
Endocrinology, 82 : 493, 1968
- 148 - Schimpff R.M., Donnadieu M., Glasinovic J.C., Warnet J.M. and  
Girard F.  
Acta Endocrinol., 83 : 365, 1976
- 149 - Schimpff R.M., Donnadieu M., Gourmelen M. and Girard F.  
Horm. Metab. Res., 6 : 494, 1974
- 150 - Schimpff R.M., Gourmelen M., Donnadieu M., Binoux M. Girard F.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 46 : 173, 1978
- 151 - Schimpff R.M., Lebrech D., Donnadieu M.  
Acta Endocrinol., 86 : 355, 1977
- 152 - Schwalbe S.L., Betts P.R., Rayner P.H.W. and Rudd B.T.  
Brit. Med. J., 1 : 679, 1977
- 153 - Scranton P.E. Jr, Mc Master J.H., Kenny F.M., Foley T.P. Jr.,  
Taylor F.H.  
J. Surg. Oncol, 7 : 403, 1975
- 154 - Sempé P., Sempé M.  
Croissance et Maturation osseuse  
Thérapiex, 1 vol. Paris, 1971



- 155 - Shapiro B., Pinstone B.L.  
Acta Endocrinol. Suppl., 212 : 100, 1977
- 156 - Sievertsson H., Fryklund L., Uthne K., Hall K. and Westermarck B.  
Adv. Metab. Dis., 8 : 47, 1975
- 157 - Sinha Y.N., Wilkins J.N., Selby F., Vanderlaan W.P.  
Endocrinol., 92 : 1768, 1973
- 158 - Skyler J.S., Neelon F.A. Arnold W.J., Kelley W.N., Lebovitz H.E.  
Acta Endocrinol., 75 : 3, 1974
- 159 - Smith G.L, and Temin H.M.  
J.Cell. Physiol., 84 : 181-192, 1974
- 160 - Spencer GSG, Zorab P.A.  
Pediat. Res., 11 : 883, 1977
- 161 - Stahnke N.,Schönberg D., Krieg M., Willig R.P., Blunck W.  
XIth Acta Endocrinol. Congr. Lausanne 1977, Acta Endocrinol. Suppl.  
212 : 98, 1977
- 162 - Steinke J., Sirek A., Lauris V., Lukens F.D.W., Renold A.E.  
J. Clin. Inv., 41 : 1699, 1962
- 163 - Stuart M.C. and Lazarus L.  
Med. J. Aust., 1 : 816, 1975
- 164 - Takano K., Hall K., Fryklund L, Holmgren A., Sievertson H. and  
Hutne K.  
Acta Endocr., 80 : 14, 1975
- 165 - Takano k., Hall K., Ritzen M., Iselius and Sievertson H.  
Acta Endocrinol., 82 : 449, 1976
- 166 - Takano K., Hizuka N., Kawai K., Shizume K.  
Acta Endocrinol., 87 : 485, 1978
- 167 - Takano K., Hizuka , Shizume K., Hall K.  
Endocrinol. Japon, 24 : 359, 1977
- 168 - Takano K., Hizuka N., Shizume K., Hayaski N., Motoike Y., Obata H.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 45 : 828, 1977
- 169 - Tanner J.M.  
Nature, 237 : 433, 1972
- 170 - Tanner J.M., Witehouse R.H., Healy M.  
Standards for squeletal age  
Paris CIE, 1959



- 171 - Tato L., Du Caju M.V.L., Prevot C., Rappaport R.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 40 : 534, 1976
- 172 - Tell, Cuatrecasas P., Van Wyk J.J., Hintz R.L.  
Science, 180 : 312, 1973
- 173 - Tolot L.  
Thèse Lyon 1977 - no 550
- 174 - Tze W.J., Friesen H.G., MacLeod P.M.  
Arch. Dis. Childh., 51 : 703, 1976
- 175 - Underwood L.E., Hintz R.L., Voina S.J., Van Wyk J.J.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 35 : 194, 1972
- 176 - Urdanivia E., Mataverde A. and Cohen M.P.  
J. Lab. Clin. Med., 86 : 772, 1975
- 177 - Uthne K., Uthne T.  
Acta Endocrinol., 71 : 255, 1972
- 178 - Uthne K.  
Acta Endocrinol, Suppl, 175 : 1-35, 1973
- 179 - Van den Brande J.L., Du Caju M.V.L.  
Adv. Hum. growth Horm. Res. DHEW, 74 : 612, 1974
- 180 - Van den Brande J.L., Du Caju M.V.L., Visser H.K.A., Schopman W.,  
Hackeng W.H.L., Degenart H.J.  
Arch. Dis. Childhood, 49 : 297-304, 1974
- 181 - Van den Brande J.L., Van Buul S.  
Israel J. Med. Sci., 11 : 693, 1975
- 182 - Van den Brande J.L., Van Buul S., Heinrich U., Van Roon F.,  
Zurcher T. and Van Steirtegem A.C.  
Adv. Metab. Disorders, 8 : 171, 1975
- 183 - Vanderschueren-Lodeweck M.  
On growth Hormon and its secretion - Thèse, Leuven, 1976
- 184 - Vanderschueren-Lodeweyckx M., Wolter R., Molla A., Eggermont E.  
and Eeckels R.  
Helv. Paed. Acta, 28 : 349, 1973
- 185 - Van Wyk JJ, Hall K., Van den Brande J.L., Weaver R.P., Uthne K.,  
Hintz R.L., Harrison H. and Mathewson P.  
Proc. Int. Symp. Growth Horm., 2nd, Milan, 1971, Excerpta Medica



- 186 - Van Wyk J.J., Hall K., Van den Brande J.L. and Weaver R.P.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 32, 389, 1971
- 187 - Van Wyk J.J., Hall K., and Weaver R.P.  
Biochim. Biophys. Acta, 192 : 560, 1969
- 188 - Van Wyk J.J., Hintz R.L., Clemmons D.R., Hall K. and Uthne K.  
Proc. Int. Congr. Endocrinol., 4th, Washington D.C., 1972, Excerpta Medica
- 189 - Van Wyk J.J., Underwood L.E.  
Ann. Rev. Med., 26 : 427, 1975
- 190 - Van Wyk J.J., Underwood L.E., Baseman J.B., Hintz R.L.,  
Clemmons D.R. and Marshall R.N.  
Adv. Metab. Disord., 8 :128-50, 1975
- 191 - Van Wyk J.J., Underwood L.E., Hintz R.L., Voina S.J. and Weaver R.P.  
Recent Progr. Horm. Res., 30 : 259, 1974
- 192 - Van Wyk J.J., Underwood L.E., Lister R.C., Marschall R.N.  
Am. J. Dis. Child., 126 : 705, 711, 1973
- 193 - Wiedmann E., Schwarz E.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 34 : 51, 1972
- 194 - Williams J.P.G., Hughes S.  
J. Endocrinol., 63 : 585, 1974
- 195 - Willner S., Nilsson K, Kastrup K., Bergstrand C.G.  
Acta Paed. Scand., 65 : 547, 1976
- 196 - Wu A., Grant D.B., Hambley J. and Levi A.J.  
Clin. Sci. Molec. Med., 47 : 359, 1974
- 197 - Yalow R.S., Hall K. and Luft R.  
J. Clin. Inv., 55 : 127, 1975
- 198 - Yde H.  
Acta Endocrinol., 62 : 49, 1969
- 199 - Zapf and al.  
Eur. J. of Bioch. June 15 1978, vol. 87 no 2, p.285-296
- 200 - Zapf J., Kaufmann U., Elgemann E.J., Froesch E.R.  
Clin. Chem., 23 : 677, 1977





- 201 - Zapf J., Mader M., Waldvogel M., Schalch D.S., Froesch E.R.  
Arch. Biochem. Biophys., 168 : 630 , 1975
- 202 - Zapf J., Waldvogel M., Froesch E.R.  
Arch. Biochem. Biophys, 168 : 638, 1975
- 203 - Zingg A.E., Froesch E.R.  
Diabetologia, 9 : 472, 1973
- 204 - Zondek E.  
Lancet, 2 : 842, 1936



TABLEAU DES ABREVIATIONS

---

A : pilosité axillaire (stade pubertaire)

a : an - année

ACTH : hormone hypophysaire adrénocorticotrope

A.C : âge chronologique

A.S : âge statural

A.O : âge osseux

BA : diamètre biacromial

BT : diamètre bitrochantérien

DHA : déhydroépiandrostérone ng/100 ml

DHA-S : sulfate de déhydroépiandrostérone ng/100 ml

DS : déviation standard

E : envergure

F : face (incidence radiographique)

F.O : fond d'œil

FSH : folliculostimuline - hormone hypophysaire

g : gramme

GH : growth hormon - hormone de croissance hypophysaire

GHRF : growth hormon releasing factor

Hb : hémoglobine

HT : hormones thyroïdiennes

HTA : hypertension artérielle

IM : intra-musculaire

IRC : insuffisance rénale chronique

ITL : index de thyroxine libre

IV : intra-veineux

KGS : corticoïdes cétogéniques en C 17

Kg : kilogramme

LH : hormone lutéinisante

LH-RH : luteotrophin releasing hormon

ug : microgramme

m : mois



mg : milligramme

N : normal

ng : nanogramme

OGE : organes génitaux externes

P : pilosité pubienne (stade pubertaire)

PC : périmètre crânien

Pds : poids

pg : picogramme

PM : poids moléculaire

PTH : parathormone

RRA : radioreceptor-assay - dosage par radiorécepteur

RIA : radioimmuno-assay - dosage par radioimmunologie

S : surface corporelle (m<sup>2</sup>)

SI : segment inférieur

SM : somatomédine

SS : segment supérieur

T : taille

TA : tension artérielle

T3 : tri-iodothyronine

T4 : tetra-iodothyronine

TRH : thyreostimulin releasing hormon

TSH : thyreostimulin hormon

17 CS : 17 cétostéroïdes

17 OH-CS : 17 hydroxycorticostéroïdes

17 OH-Pro. : 17 hydroxyprogestérone



## TABLES DES MATIERES

|                                                           | page |
|-----------------------------------------------------------|------|
| INTRODUCTION                                              | 1    |
| RAPPEL PHYSIOLOGIQUE                                      | 2    |
| I- Physiologie de la croissance                           |      |
| A - Chronologie de la croissance                          | 3    |
| B- Auxobiométrie                                          | 4    |
| C - Croissance et Maturation osseuse                      | 6    |
| D - Facteurs intervenant dans la croissance staturale     | 6    |
| II - Conclusion                                           |      |
| SOMATOMEDINE                                              | 13   |
| I- Définition                                             | 14   |
| II - Historique                                           | 14   |
| III - Origine de la Somatomédine                          | 16   |
| IV - Purification et propriétés chimiques                 | 17   |
| V - Méthodes de dosage                                    | 19   |
| VI - Effet Biologique                                     | 23   |
| VII - Relations entre SM et autres facteurs de croissance | 24   |
| VIII - Relations entre SM et autres hormones              | 26   |
| IX - Physiologie-Physiopathologie                         | 28   |
| Schéma Action SM                                          | 36   |
| MATERIEL ET METHODES                                      | 37   |
| Tableau DHA                                               | 45   |





|                         | page    |
|-------------------------|---------|
| OBSERVATIONS            | 46      |
| No 1                    | 47      |
| No 2                    | 64      |
| No 3                    | 76      |
| No 4                    | 91      |
| DISCUSSION              | 107     |
| CONCLUSIONS             | 120     |
| BIBLIOGRAPHIE           | 122     |
| TABEAU DES ABREVIATIONS | 136     |
| TABLES DES MATIERES     | 138-139 |



## SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des Maîtres de cette École, de mes Chers Condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations religieuses, de nation, de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur Père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre, et méprisé de mes Condisciples, si j'y manque ».











